# TITRES

ET

# TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Charles HERVIEUX



---

LYON
IMPRIMERIE A. REY
4, RUE GENTIL, 4
—
1919

# GRADES SCOLAIRES ET UNIVERSITAIRES

## TITRES

Ancien élève a l'Ecole spéciale militaire de Saint-Cyr (concours de 1897).
Vétérinaire (Alfort, 1901).
Chef de Travaux stagiaire de Chimie et de Physique a l'Ecole vétérinaire de Lyon (concours de 1901).
Certificat de licence de Chimie générale (1903).
Chef de Travaux titulaire de la Chaire de Chimie, Toxicologie et Pharmacie de l'Ecole vétérinaire de Lyon (concours de 1904).
Chargé de cours.
Certificat de licence de Physique générale (1905).
Certificat de licence de Physiologie générale (1906).
Docteur ès Sciences physiques (Sorbonne, 1908).
Chef de laboratoire de Clinique chirurgicale a la Faculté de Médecine de Lyon (1914).
Docteur en Médecine (Lyon, 1915).
Professeur de Chimie à l'Ecole vétérinaire de Toulouse (1919.)

## MISSIONS

Chargé de missions scientifiques par le Gouvernement tunisien (1909-1910).
Attaché au Collège de France a l'Inspection des études et expériences chimiques de guerre, 1918-1919. *(Service des gaz toxiques.)*

## RÉCOMPENSES

Lauréat de l'Institut (Prix Montyon, 1909).
Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Buignet, 1909).

## ENSEIGNEMENT

Chef de Travaux stagiaire de Chimie organique et physiologique et de Physique a l'Ecole vétérinaire de Lyon a la suite du Concours de 1901.

Chef des Travaux titulaire a la même Chaire, a la suite du Concours de 1905.

Chargé du Cours de Chimie physiologique et toxicologique et de Pharmacie.

Chef de Laboratoire de Clinique chirurgicale a la Faculté de Médecine (1914).

Depuis 1902, nous avons pris une part active à l'enseignement. Alternativement, nous avons fait le Cours de Chimie physiologique et celui de Toxicologie et Pharmacie.

Pendant la même période, nous avons dirigé à l'Ecole nationale vétérinaire de Lyon les Travaux pratiques d'Analyse chimique, de Pharmacie et de Chimie physiologique.

## VIE SCIENTIFIQUE

Nous avons poursuivi, concurremment avec nos études vétérinaires et médicales, l'étude des Sciences physiques.

Licencié ès Sciences physiques de la Faculté de Lyon en 1906, nous avons soutenu en 1908, à la Sorbonne, notre thèse pour le doctorat ès Sciences physiques.

La Chimie et la Physiologie ont été, de tout temps, particulièrement en honneur à Lyon. A la Faculté des Sciences et à la Faculté de Médecine, nous avons trouvé des centres de recherches où affluaient médecins, chimistes et physiologistes. Nous fûmes attiré par l'analyse expérimentale, et surtout par le point de vue du biologiste qui cherche, derrière la variété des formes, l'évolution cyclique des éléments et de l'énergie.

Nous avons fait toute notre carrière dans le laboratoire de M. Porcher à l'Ecole vétérinaire. A la suite de deux concours, nous avons rempli auprès de lui successivement, les fonctions de Chef de Travaux stagiaire, puis de Chef de Travaux titulaire, chargé du Cours de Chimie physiologique et toxicologique et de Pharmacie.

Nous gardons enfin le souvenir précieux des indications que M. Arloing nous a prodiguées pendant le cours de nos recherches à l'Ecole vétérinaire.

Nous avons l'honneur d'être lauréat de l'Institut (prix Montyon) et de l'Académie de Médecine (prix Buignet).

# RECHERCHES DE CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

## RÉSUMÉ GLOBAL

Il nous semble utile de montrer, aussi brièvement que le permet le souci de la clarté et de l'enchaînement, la signification des recherches dont on trouvera plus loin la liste. Nous nous bornerons à extraire de chacun de ces mémoires ce qu'il contient d'essentiel et ce qui peut en rester acquis à la science générale.

Pénétré de la pensée, si souvent exprimée par les maîtres de la Physiologie, que la Physique et la Chimie étaient à la base de tous les phénomènes vitaux, nous nous sommes proposé d'appliquer — selon nos forces, — à l'étude des problèmes biologiques que nous avons rencontrés, les méthodes et la discipline des Sciences expérimentales.

## DIVISIONS DE CET EXPOSÉ

Nos travaux ont été groupés ici sous treize titres, dont voici l'énumération :

I. *Sucres de l'urine. Pouvoir lévogyre. Acide glycuronique. Hydrazones.*

II. *Indol et chromogènes indoxyliques (indican et chromogène indigurique). Phénomène de l'indigurie.*

III. *Scatol et chromogène urinaire scatolique.*

IV. *Chromogènes urinaires dus aux autres dérivés de la série indolique (méthylcétol, diméthylindol, acido indolcarbonique...*

V. *Toxicité des corps de la série indolique.*

VI. *Rôle physiologique du foie dans la conjugaison de l'indol. Transformations subies par l'indol intestinal.*

VII. *Rôle du jeûne dans la production organique de l'indol. Origine interne de l'indol.*

VIII. *Signification de l'indoxyle urinaire. Rôle bactérien.*

IX. *Recherches sur l'acide orto-nitrophénylpropiolique.*

X. *Recherche de l'acétone, de l'hydrogène sulfuré et de l'acide acétique.*

XI. *Divers.*

XII. *Traitement des arthrites traumatiques suppurées. Arthrostomie.*

XIII. *Compas pour l'extraction des projectiles.*

# I. SUCRES ET SUBSTANCES LÉVOGYRES DE L'URINE DE CHEVAL ACIDE GLYCURONIQUE. — INDIGURIE

L'étude chimique de matières sucrées constitue la partie la plus avancée du grand problème de la nutrition. Nous y avons été initié par M. Porcher et avons débuté par quelques recherches sur la composition de l'urine des animaux.

## A. DOSAGE DU GLUCOSE ET DU LACTOSE DANS L'URINE DE CHEVAL

Position du problème avant nos recherches. — Lors du dosage des corps sucrés de l'urine du cheval au moyen du polarimètre, nous avions observé des résultats tout à fait discordants avec ceux fournis par la méthode de réduction. Rappelons que les urines d'herbivores sont normalement lévogyres.

Recherches personnelles. — Nous avons recherché sur de nombreuses urines normales, si lors d'addition de sucres (glucose, lactose, maltose), en quantités déterminées, nous pouvions retrouver intégralement ces dernières.

Ces sucres ajoutés sont dextrogyres; mais, avant de donner un pouvoir dextrogyre à l'urine, ils sont obligés d'en annuler la rotation lévogyre normale. *D'où une perte qui sera d'autant plus sensible, que le déféquant employé agira moins sur le pouvoir lévogyre.*

Dans ce travail, nous mesurons —suivant le procédé de défécation employé, — la grandeur de la discordance, et nous recherchons dans quelles conditions on peut obtenir un dosage rigoureux du sucre contenu dans les urines en question.

## *TECHNIQUE*

### 1° EMPLOI DU POLARIMÈTRE

Les urines étaient divisées en deux parties; l'une était additionnée d'une quantité exactement pesée de glucose, l'autre d'une quantité également bien pesée de lactose.

Ces urines étaient ensuite déféquées par les différents procédés usuels; celles *additionnées de sucre n'ont été examinées que vingt-quatre heures après, afin d'éliminer les phénomènes possibles de polyrotation.*

Au préalable, nous avions pris de l'urine normale — avant de lui ajouter l'un ou l'autre sucre — et nous l'avions traitée aussi par les divers déféquants.

Nous effectuons la mesure des rotations lues au polarimètre, puis nous faisons la différence entre la lecture fournie par l'urine sucrée et celle donnée par l'urine normale.

Avec cette différence, nous calculons ensuite facilement la quantité de sucre par litre en nous basant sur les formules polarimétriques ordinaires.

*Remarque.* — Nos opérations ont été effectuées :

1° Avec des urines légères, peu lévogyres (tableaux I, II);

2° Avec des urines denses, fortement lévogyres (tableaux III, IV, V), les unes commes les autres ont été additionnées, tantôt d'une petite quantité (4 gr.) des sucres en question, tantôt d'une quantité plus forte (10 gr.).

Résultats polarimétriques. — Les résultats de nos expériences doivent être examinés à deux points de vue :

1° Sur la *rotation apparente* (c'est-à-dire sur le pouvoir rotatoire donné par la deuxième lecture seule);

2° Sur ce que nous appelons la *rotation vraie* (qui est égale à la différence des deux lectures polarimétriques avant et après l'addition des sucres).

*a)* Dans le premier cas, on fait au polarimètre — quel que soit le procédé de défécation employé — une erreur en moins sur la quantité de sucre calculée, erreur qui devient grande quand les urines sont très denses (tabl. III).

*Raisons de cette erreur.* — Le sucre dextrogyre ajouté est obligé, avant de donner un pouvoir dextrogyre à l'urine, d'en annuler la rotation lévogyre normale. C'est pour cette raison que le sucre, calculé d'après la deuxième lecture seule, augmente quand on substitue l'acétate basique de plomb à l'acétate neutre et l'azotate mercurique à l'acétate basique.

*Remarque.* — Il peut arriver que le polarimètre dise absence de sucre, alors que celui-ci existe bien dans l'urine (tableau III). On s'explique ainsi pourquoi une urine qui est lévogyre après la défécation à l'acétate neutre de plomb pourra devenir dextrogyre après défécation à l'azotate mercurique.

*b)* Dans le deuxième cas, les résultats sont différents suivant le mode de défécation employé.

*Raisons de ces différences.* — On trouve que l'acétate neutre de plomb, l'azotate et le chlorure mercuriques, l'acide phosphotungstique donnent des chiffres théoriques. Cela veut dire que dans les précépités produits par ces divers réactifs il n'y a pas eu de *sucre entraîné*. Il n'en est pas de même avec l'acétate basique de plomb qui entraîne une proportion notable de sucre : 3 grammes sur 20 (Expér. : III) ; 1 gr. 50 sur 4 (Expér. : IV). Ceci était connu et avait déjà fait condamner l'emploi de l'acétate basique. Les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placé nous ont permis de déterminer exactement la grandeur de cette perte.

Cependant, cette perte n'est pas de prime abord sensible au polarimètre, puisque la deuxième lecture fournit des rotations plus élevées avec l'acétate basique de plomb, qu'avec l'acétate neutre qui, lui, n'entraîne ni glucose, ni lactose. C'est que, l'acétate basique abaissant beaucoup le pouvoir lévogyre normal, il en résulte qu'il faut peu du sucre pour neutraliser le reste de ce pouvoir lévogyre et que la plus grande partie contribue à donner un pouvoir dextrogyre à l'urine. L'exemple du cheval III fait bien saisir cette explication.

### 2° EMPLOI DE LA LIQUEUR DE FEHLING

*L'unique condition pour obtenir un bon dosage de sucre au moyen de ce procédé réside dans une réduction nette de l'oxyde cuivrique*, laissant une liqueur surnageante limpide dont on puisse apprécier la couleur.

Rôle de la créatinine. — Cette condition n'est pas remplie avec les urines en question, lorsque celles-ci sont déféquées avec les sels de plomb. C'est parce que ces derniers ne *précipitent pas la créatinine*, principe azoté abondant dans l'urine des herbivores. D'autre part, la créatinine jouit d'un pouvoir réducteur et comme c'est une base forte, jouant le rôle de l'ammoniaque, elle dissout l'oxyde cuivreux formé. Il en résulte que, lorsqu'on fait tomber la liqueur de Fehling dans une urine déféquée de la sorte et maintenue à l'ébullition, le liquide se trouble et prend une teinte jaune uniforme. Le précipité, au lieu d'être

rouge vif, grenu, se rassemblant rapidement, est jaune orangé en partie floconneux et reste en suspension. Du fait de la présence de la créatinine, l'oxyde cuivreux reste en quelque sorte dans un état colloïdal et il est impossible d'apprécier la limite de dosage. Ces inconvénients disparaissent lorsque l'urine est déféquée avec les sels mercuriques. Ceux-ci purgent l'urine de sa créatinine et la réduction se fait avec une grande netteté.

Examen des tableaux. — L'examen des tableaux que nous avons obtenus montre la grande concordance, sinon l'égalité, qu'il y a entre les quantités de sucres ajoutés et les sucres dosés avec la liqueur Fehling dans les urines déféquées avec l'azotate mercurique.

Ces résultats sont tels qu'il n'y a à rechercher aucune autre méthode.

Conclusions. — 1° *Dans le dosage d'un sucre, glucose ou lactose, contenu dans une urine de cheval, de vache, de chèvre et d'herbivores en général, on ne doit pas se servir du polarimètre ;*

2° *La liqueur de Fehling doit être uniquement employée après défécation préalable au moyen de l'azotate mercurique;*

3° *Ces profondes discordances tiennent aux composés glycuroniques qui sont lévogyres bien que* l'acide glycuronique *libre* soit dextrogyre.

## B. ACIDE GLYCURONIQUE

Nous avons poursuivi l'étude des glycuro-conjugués de l'urine des herbivores et plus particulièrement celle de l'acide glycuronique et de l'acide indoxylglycuronique. L'acide glycuronique a pour formule :

$$CO^2H\text{-}CHOH\text{-}CHOH\text{-}CHOH\text{-}CHO.$$

En présence de la difficulté qu'il y avait d'isoler cet acide des urines qui le contenaient, sous la forme de combinaisons définies, peu d'auteurs avaient eu le souci de le caractériser d'une façon univoque, après sa mise en liberté des conjugués sous l'influence des acides minéraux étendus.

La facilité avec laquelle cet acide donne du furfurol en présence de l'acide chlorhydrique à chaud ; les réactions colorées de Bial et de Tollens, qui s'appliquent d'ailleurs aussi bien aux pentoses qu'à l'acide glycuronique, ne sont certes pas à négliger; mais justement à cause de la parenté étroite de l'acide glycuronique avec les pentoses, il n'est pas toujours juste de tabler sur ces réactions pour affirmer la présence certaine de l'acide glycuronique ; on ne peut avoir que de fortes présomptions en sa faveur.

## 1° COMBINAISON HYDRAZINIQUE

A part le pouvoir rotatoire dextrogyre et le pouvoir réducteur qui sont connus, nous avons eu surtout en vue la combinaison de cet acide avec la parabromophénylhydrazine, signalée par Neuberg.

La fonction *aldéhyde* de l'acide glycuronique doit s'unir, comme elle le fait dans les sucres réducteurs, avec les hydrazines.

Mais il est de toute nécessité que les conjugués glycuroniques soient dédoublés. Dans ces composés, en effet, l'absence de pouvoir réducteur indique que la soudure de l'acide glycuronique s'est faite par le — CHO aldéhydique; lors de l'hydrolyse, celui-ci redevient libre et peut réagir alors sur les hydrazines.

Nous avons reconnu l'identité de propriétés de cette combinaison obtenue de l'urine avec celle de l'acide glycuronique du jaune indien.

Nous avons montré que, dans les liquides physiologiques, il fallait, pour obtenir cette combinaison, s'entourer de précautions minutieuses.

### α. Préparation de la combinaison avec le parabromophénylhydrazine.

Les urines sont hydrolysées à l'autoclave à 130 degrés pendant vingt minutes, en présence de 1 pour 100 d'acide sulfurique. On neutralise par le carbonate de baryum, et on déféque à l'azotate mercurique à 40 pour 100.

Les liqueurs filtrées obtenues sont incolores.

On ajoute de la parabromophénylhydrazine et de l'acide acétique, à raison d'une goutte par centimètre cube de liqueur urinaire.

On porte quelques instants au bain-marie en agitant vigoureusement, on filtre à chaud pour séparer l'excès de base non dissoute et on reporte le filtrat au bain-marie. On voit se former des flocons jaune serin, qui se rassemblent par refroidissement; le liquide décanté est remis de nouveau au bain-marie et on recommence la même opération.

On a finalement un produit jaune clair, qu'on lave immédiatement avec de l'alcool absolu froid, puis bouillant, tant que l'alcool se colore en jaune.

Il est bon de prendre les précautions suivantes :

1° Il ne faut pas ajouter trop d'acide acétique ;

2° Les aiguilles rassemblées doivent être lavées à l'alcool absolu.

### β. Propriétés de la combinaison obtenue.

La combinaison obtenue est insoluble dans l'eau bouillante, l'éther, le benzène, l'éther acétique, l'alcool amylique, le chloroforme, l'alcool absolu bouillant ; elle est très soluble dans la pyridine.

*L'insolubilité de ce précipité dans l'alcool absolu, même bouillant, est caractéristique.*

Sa grande solubilité dans la pyridine et le fort pouvoir lévogyre de ses solutions pyridiques sont également à noter.

La sévérité de la défécation par l'azote mercurique est le point important. Des urines indiguriques qui, neutralisées après hydrolyse sulfurique, n'avaient rien donné ou seulement qu'un précipité poisseux avec la parabromophénylhydrazine, ont au contraire fourni avec le même réactif un précipité très bien cristallisé, dès l'instant où l'on a eu soin de les déféquer avec l'azotate mercurique. Les lavages à l'alcool absolu achèvent, en outre, la purification et il devient alors aisé de prendre un point de fusion.

L'acétate mercurique ne produit pas une défécation aussi rigoureuse que l'azotate.

Nous avons vu que des solutions, même concentrées, d'acide glycuronique obtenues en partant du jaune indien, solutions qui sont toujours brun foncé, ne donnent rien ou presque rien avec l'hydrazine ; bien qu'il ne s'agisse pas là d'un liquide urinaire, il est indiqué d'opérer sa défécation à fond avec l'azotate mercurique.

### γ. Formes microscopiques de la combinaison.

Nous avons étudié comparativement les formes microscopiques offertes par les combinaisons soit avec le parabromophénylhydrazine, soit avec le phénylhydrazine.

1. Le précipité, jaune clair dans le premier cas, examiné au microscope est formé de houpettes très fragiles, se désagrégeant avec facilité pour donner des aiguilles fines.

2. Le précipité, jaune-brun dans le deuxième cas, ne rappelle en rien le précédent ; il est formé de petits amas sphériques sans tendance à la cristallisation.

La constitution de cette combinaison hydrazinique n'est pas encore parfaitement élucidée ; ce n'est pas une osazone, ce n'est pas non plus une hydrazone, nous pensions un instant qu'il s'agissait d'une lactazame.

## 2° RECHERCHE DE L'ACIDE GLYCURONIQUE DANS DES URINES PAUVRES EN CE COMPOSÉ

Quand on n'a que de petites quantités d'acide glycuronique dans un liquide physiologique, il devient impossible d'obtenir la combinaison hydrazinique,

celle-ci restant en solution, grâce aux impuretés qui l'entourent. Pour mettre cet acide en évidence, il faut :

1° Concentrer ce liquide sous un faible volume ;

2° Le débarrasser des substances étrangères qui gênent ses réactions.

On procède de la façon suivante :

On hydrolyse l'urine et on la défèque ensuite par l'azotate mercurique. La liqueur terminale est concentrée : on obtient alors un liquide visqueux qui convient mal à la réaction. Il est riche en azotate de sodium. Pour l'en débarrasser, on ajoute un excès d'alcool fort et on filtre. On chasse l'alcool par distillation, et finalement on obtient un résidu aqueux contenant l'acide glycuronique sur lequel on fait la réaction.

### 3° RECHERCHE DE L'ACIDE GLYCURONIQUE EN PRÉSENCE DE GLUCOSE

L'urine hydrolysée, déféquée à l'azotate mercurique, est additionnée de parabromophénylhydrazine et d'acide acétique.

On porte au bain-marie bouillant, comme il a été dit précédemment, pendant une heure. Le précipité total est lavé à l'alcool absolu froid, puis bouillant. L'osazone du glucose se dissout seule et il reste la combinaison parabromophénylhydrazinique pure.

*Remarque.* — S'il y a peu d'acide glycuronique en présence d'une quantité notable de glucose, il arrivera, comme nous avons pu le constater, que lors du lavage par l'alcool bouillant, la solution dans celui-ci de la parabromoglucosazone maintiendra en solution la combinaison parabromophénylhydrazinique de l'acide glycuronique et tout se dissoudra dans l'alcool.

Dans ce cas, le procédé perd de sa valeur.

**De la caractérisation de l'acide glycuronique dans les urines.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 16 novembre 1907, t. LXIII, p. 479.

**De l'indigurie.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 609.

**Recherches biochimiques sur l'indol et l'acide glycuronique.**

*Thèse* doctorat ès Sciences physiques (Sorbonne, 1908).

**Etudes sur l'urine de cheval : sur le dosage du glucose et du lactose dans l'urine du cheval.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Journal de Médecine vétérinaire et de Zootechnie*, 1902, t. VI, p. 569-583.

# II. INDOL ET PIGMENTS URINAIRES D'ORIGINE INDOLIQUE

Ce chapitre renferme une série de recherches qui, par le temps qu'elles nous ont coûté, les difficultés qu'elles ont présentées et par les résultats acquis, nous semblent former la partie la plus essentielle de nos travaux.

Voici la série d'idées qui a été l'origine de ces recherches : lors de la défécation des urines d'herbivores par les sels mercuriques, nous remarquions souvent la formation de matières colorantes, tantôt bleues, tantôt rouges, de pouvoir colorant intense ; ce sont ces faits qui nous ont incité à en entreprendre l'étude. Ces matières, qui sont surtout le rouge et le bleu d'indigo, sont particulièrement abondantes dans l'urine des herbivores et cette abondance nous a provoqué à en poursuivre la recherche expérimentale.

Les efforts que nous avons apportés dans cette direction nous ont fourni des résultats intéressants et notre faible contribution nous a permis de jeter quelque clarté sur le groupe encore diffus des couleurs du groupe de l'indol.

Nos études ont porté sur :

A. *L'indol.*
B. *L'indoxyle.*
C. *L'administration d'indol aux animaux.*
D. *Les chromogènes urinaires faisant suite à l'absorption d'indol.*
  *a)* Indican (indoxylsulfates alcalins).
  *b)* Chromogène indigurique (acide indoxylglycuronique).
E. *Le phénomène de l'indigurie.*

## A. DE L'INDOL

$$C^6H^4 \langle \begin{matrix} CH \\ AzH \end{matrix} \rangle CH$$

L'indol est un corps connu depuis longtemps dans les feces. On le recherchait habituellement au moyen du nitrate de soude (réaction des bactériologistes).

Nous avons appliqué aux produits physiologiques la réaction indiquée par Ehrlich, pour déceler l'indol dans les bouillons de culture au moyen de la para-diméthylamino-benzaldéhyde.

### 1° INTÉRÊT DE LA RÉACTION D'EHRLICH

A la suite de nos recherches, nous avons montré que ce corps était le réactif de choix, à condition toutefois de ne jamais opérer sur des liqueurs renfermant des matières protéiques ou de l'urine, mais de ne se servir que des extraits provenant de l'épuisement benzénique de l'urine ou des eaux de condensation obtenues par distillation.

*a)* Technique de la réaction a la para-diméthylamino-benzaldéhyde. — Nous la pratiquons de la façon suivante : à 10 centimètres cubes de la solution indolique nous ajoutons 1 centimètre cube de solution alcoolique de para-diméthylamino-benzaldéhyde (au 1/20), on agite le mélange, puis dans le fond du tube nous faisons arriver lentement, au moyen d'une pipette effilée, de l'acide chlorhydrique fort. A la surface de séparation des deux liquides apparaît un anneau coloré en rouge intense, couleur dont la constitution a été donnée par Freund et Lebach.

*b)* Sensibilité. — La réaction est extrément sensible. Elle est de l'ordre du millionième. Elle permet de déceler des traces de ce corps et peut même servir à son dosage colorimétrique.

En solution aqueuse, l'indol fournit une coloration rouge; dans les mêmes conditions le scatol fournit une coloration bleue. En solution benzénique, les couleurs obtenues en partant des deux corps sont très voisines, elles virent au rouge.

*c)* Caractères spectroscopiques de la couleur. — Les spectres de bandes obtenus sont différents pour l'indol et le scatol et permettent de caractériser ces corps.

## 2° SÉPARATION DE L'INDOL ET DU SCATOL

Généralement, dans les liquides physiologiques, l'indol et son homologue, le scatol, sont associés ; comme leurs propriétés sont très voisines, nous avons cherché s'il n'existerait pas, cependant, un moyen de séparation plus commode que ceux utilisés jusqu'alors.

Faits personnels. — Nous avons séparé l'indol en le précipitant de ses solutions au moyen du chlorure mercurique ; le scatol ne précipite pas dans ces conditions.

## 3° INDOL ET ALIMENTS DES HERBIVORES

L'indol est mis en évidence avec facilité dans les albumines, la caséine...

Faits personnels. — Nous n'avons pu réussir à extraire de l'indol du foin soumis à la fusion alcaline ou à l'action de la putréfaction. Le foin constitue cependant la base de l'alimentation des herbivores, lesquels excrètent beaucoup de dérivés de l'indol. Il était intéressant de voir s'il était possible de mettre ce dernier en évidence. Mentionnons que nous avons décelé l'indol dans l'intestin du lapin soumis au jeûne.

## 4° INDOL DANS LE SANG

Des expériences antérieures nous avaient montré l'absence d'indoxyle conjugué dans le tube intestinal et les fèces; il devenait intéressant de rechercher la présence de l'indol dans le sang.

Faits personnels. — Nos recherches ont porté sur des chevaux et des ânes. Le sang était recueilli sur les animaux vivants, soit après laparotomie, soit après ouverture de la cage thoracique.

Les saignées ont eu lieu :

1° Aux veines mésaraïques ;
2° Aux veines coliques ;
3° A la veine cave postérieure, en avant du diaphragme ;
4° A la carotide externe.

Le sang recueilli après la saignée est laissé au repos dans un endroit frais pendant vingt-quatre heures. Dans les différents cas, on recueille le même

volume de sérum qu'on additionne d'un volume égal d'eau distillée, et on agite avec du benzène. Il se produit une émulsion persistante; on laisse reposer, puis on décante. L'émulsion est jetée sur un filtre, on la disloque facilement au moyen d'un agitateur, puis on jette à nouveau sur un filtre imbibé de benzène.

Les quantités d'indol résorbées au niveau de la muqueuse intestinale sont très faibles; on peut néanmoins les mettre en évidence en utilisant la réaction que fournit la paradiméthylaminobenzaldéhyde.

Voici comment nous opérons : 10 centimètres cubes de la solution benzénique sont placés dans un tube; on ajoute 2 centimètres cubes d'une solution alcoolique de paradiméthylaminobenzaldéhyde (1 gramme dans 25 centimètres cubes d'alcool à 90 degrés), et au moyen d'une pipette effilée, on introduit quelques centimètres d'HCl.

Il se produit, au niveau de la séparation des deux liquides, un liséré rouge cramoisi, lequel augmente avec le temps et forme une zone très nette.

Cette méthode par superposition est d'une extrême sensibilité.

Pour réaliser l'expérience avec toute la rigueur nécessaire, il faut éliminer toute trace d'albumine; sinon, il se formerait un anneau bleu dû au noyau scatoligène renfermé normalement dans la molécule albuminoïde.

Résultats. — Les nombreux échantillons de sang, prélevés aux différents points du torrent circulaire, nous ont tous donné la réaction :

1° Avec le sang provenant de la veine colique, nous avons obtenu des réactions immédiates et très nettes; au bout d'une heure, quelquefois plus, on observe que la couleur présente une pointe de violet, ce qui indique la présence de scatol;

2° Dans le sang des veines mésaraïques, la réaction fut presque imperceptible, et ce n'est qu'après plusieurs heures qu'il se forme un anneau légèrement rosé;

3° Dans la veine cave postérieure nous avons pu mettre l'indol en évidence, mais la réaction est moins rapide que dans le sang avant son arrivée au foie;

4° Dans le sang de la carotide, les résultats sont très analogues à ceux que fournit le sang de la veine cave postérieure.

Conclusions. — Ces faits nous montrent, d'une façon indiscutable, qu'il est possible de déceler l'indol dans le sang. Comme l'indol se forme en grandes quantités dans les gros réservoirs intestinaux, on peut s'expliquer pourquoi on le trouve surtout dans les veines coliques.

## B. DE L'INDOXYLE LIBRE

$$C^6H^4 \langle \begin{matrix} C—OH \\ \\ AzH \end{matrix} \rangle CH$$

C'est le corps que l'on obtient chaque fois qu'on décompose les chromogènes dérivant *directement* de l'indol par l'acide chlorhydrique.

Il réagit sous forme tautomère (en présense d'oxydant) pour donner soit de l'indigo bleu, soit de l'indigo rouge.

Faits personnels. — 1° Nous ne l'avons jamais vu apparaître dans l'urine au moment de l'émission.

Nous l'avons observé cependant à l'état libre, mais seulement ultérieurement au cours de la fermentation d'urines indiguriques, fermentations qui produisent le dédoublement du chromogène indigurique. C'est la première fois que l'indoxyle est mis objectivement en évidence dans l'urine.

2° Lorsque l'on traite l'urine par son volume d'HCl fort et une goutte d'eau oxygénée diluée on obtient une couleur qui se dissout en bleu dans le chloroforme. Si on laisse agir l'acide chlorhydrique, le chloroforme prend une teinte violette, puis fleur de pêcher et vire de plus en plus au rouge.

Ces faits, nous les avons observés après Maillard, et indépendamment de lui.

3° L'indoxyle, réagissant sous sa forme tautomère, se copule avec l'isatine chlorhydrique pour donner de l'indirubine. Nous avons montré la grande sensibilité de cette réaction et l'intérêt qui s'y rattache en biologie.

Les dosages gravimétriques obtenus par cette méthode sont très précis.

Ce procédé avait été donné d'abord par Beyerinck pour rechercher l'indoxyle conjugué dans les plantes, puis par Bouma.

## C. ADMINISTRATION D'INDOL

Nous avons fait de nombreuses recherches sur les transformations subies par l'indol dans l'organisme. Soit par injections sous-cutanées, soit par administration buccale ou par injection dans les sacs lymphatiques, nous avons recherché quelles étaient les formes d'élimination et le pouvoir toxique de ce corps.

Du fait que l'indican est un principe constant de l'urine, on comprend qu'il ne soit pas facile de voir exactement la part qui revient à l'indol absorbé.

Pour bien juger de l'effet de l'administration d'indol, il faut de toute nécessité débarrasser l'organisme de l'indol mis en liberté dans l'intestin, aux dépens du tryptophane qui se trouve dans ce dernier.

1. Position du problème avant nos recherches. — Jaffé et Masson avaient pratiqué des injections d'indol et avaient observé :

*a)* Que l'urine renfermait davantage d'indican.

*b)* Qu'un tiers de l'indol seulement était transformé.

*c)* Que l'urine déviait le plan de polarisation à gauche.

2. Faits personnels. — Antérieurement à nos recherches expérimentales, nous nous étions assuré que l'indican était un constituant de toutes les urines normales : chez l'homme, le cheval, le bœuf, le chien, le chat, le mouton, la chèvre, le cobaye, on peut le mettre en évidence avec facilité.

Nous avons aboli la formation d'indol intestinal, et conséquemment entravé l'excrétion d'indican urinaire, par l'emploi du régime lacté absolu.

Expérience type. — Pendant trois jours un chien est soumis à un régime carné intensif.

Le quatrième jour on lui donne une purgation et on le soumet au régime lacté pendant plusieurs jours.

La quantité d'indican excrétée diminue d'une façon régulière. Alors que le procédé d'Obermayer n'accuse aucune trace d'indican, celui à l'isatine donne des teintes chloroformiques de plus en plus faibles.

En général, cinq jours après le début du régime, la couleur chloroformique est négligeable. Nos travaux donnent des courbes très suggestives des variations de l'indican dans ces conditions.

Résultats. — 1° Nos expériences vérifient les vues de Metchnikoff, sur le rôle du lait et du petit lait comme antiseptique intestinal ;

2° Elles montrent, en outre, que l'indican urinaire ne dérive pas de phénomènes intracellulaires, comme l'admettent beaucoup d'auteurs ;

3° Tout l'indol administré passe à l'état d'indoxyle conjugué.

4° L'indol ne se transforme pas partiellement en phénol dans l'organisme, comme le veulent certains chimistes.

5° L'élimination est moins rapide qu'on ne le supposait habituellement ;

6° La conjugaison ne se passe pas dans l'intestin ; nous pensons qu'elle doit se faire dans le foie (nous avons repris plus tard ces deux points) ;

7° Avec de faibles doses d'indol, il n'y a pas formation de conjugués glycuroniques;

8° La présence de l'indican dans une urine n'est pas nécessairement liée à un état morbide, mais ce composé est, dans ses variations, le reflet de l'alimentation.

## D. CHROMOGÈNES INDOLIQUES

Ils sont au nombre de deux :

1° *L'indican urinaire;*
2° *Le chromogène indigurique.*

Tous deux dérivent directement de l'indoxyle.

Le premier était connu depuis Baumann et Brieger; l'existence du second était hypothétique.

Ces chromogènes, comme les suivants, sont des corps incolores, mais ils ont la propriété de donner, sous l'influence des acides, des couleurs ayant une grande puissance tinctoriale.

### 1° INDICAN URINAIRE

C'est le chromogène qui apparaît normalement dans l'urine.

$$C^6H^4 \langle \begin{matrix} C—SO^4(K, Na) \\ \rangle CH \\ AzH \end{matrix}$$

Depuis Brieger, on sait que l'indoxyle s'élimine sous la forme d'indoxylsulfate alcalin. Pour le mettre en évidence on se sert, soit du procédé d'Obermayer (HCl et chlorure ferrique), soit de celui à l'isatine chlorhydrique.

A côté de l'indican, nous avons précisé l'existence d'un autre chromogène susceptible, lui aussi, de fournir de l'indigo. C'est le *chromogène indigurique* Dans ce dernier la conjugaison, au lieu de se faire au moyen de l'acide sulfurique, s'établit par l'acide glycuronique.

D'ailleurs rien n'empêche d'admettre l'existence dans l'urine d'autres conjugués indoxyliques.

Préparation de l'indican. — Sans nous arrêter aux procédés de Baumann

et de Hoppe-Seyler, nous avons appliqué à l'indican celui donné pour l'obtention des phénylsulfates par l'emploi de l'acétate plombique ammoniacal.

Dans ce but nous l'avons modifié de la façon suivante :

L'urine, émise après administration de faibles doses d'indol, est acidulée par quelques gouttes d'acide acétique, puis additionnée d'*acétate neutre plombique* tant qu'il se produit une précipitation. Après filtration, le filtrat est additionné soigneusement d'*acétate basique de plomb* tant qu'il se forme un précipité. Des pigments, des *composés glycuroniques* sont entraînés, mais l'indican reste en solution. Le filtrat peut être traité de deux façons fort différentes :

1° On fait passer un courant d'$H^2S$ pour le débarrasser du plomb, puis il est évaporé jusqu'à consistance de sirop épais, et placé ensuite dans le vide ; il se dépose des cristaux d'indican mélangés à de l'urée, dont on se débarrasse par fermentation avec le micrococus ;

2° Ce filtrat, qui contient un excès d'acétate basique, est traité par de l'*ammoniaque* aussi longtemps qu'il se forme un précipité, qui, cette fois, entraîne la majeure partie de l'indican.

Le précipité, lavé, mis en suspension dans de l'eau, est traité par un courant d'$H^2S$. La liqueur reste sensiblement neutre pendant l'action de ce dernier. On distille le filtrat sous pression réduite jusqu'à consistance sirupeuse. Les sels minéraux éventuels sont précipités par l'alcool à 95 degrés, qui dissout l'indican. Par évaporation lente, il se dépose, contre les parois du récipient, des cristaux d'indoxysulfate de potassium que l'on purifie.

Propriétés des cristaux obtenus. — Le corps obtenu est inactif sous la lumière polarisée. Il est décomposé par les acides minéraux pour donner de l'indoxyle qui, en s'oxydant, fournit de l'indigotine ou de l'indirubine suivant les cas.

Nous avons montré après Maillard, et indépendamment de lui, que l'oxydation rapide de l'indoxyle en milieu chlorhydrique fournissait du bleu d'indigo; que l'oxydation lente fournissait surtout du rouge ou indirubine.

## 2° CHROMOGÈNE INDIGURIQUE

Après de nombreux tâtonnements sur la nature du chromogène particulier qui accompagne l'indican, nous sommes parvenu à le caractériser d'une façon certaine, comme étant le produit de la conjugaison de l'indoxyle avec l'acide glycuronique.

Position du problème avant nos recherches. — Certains auteurs avaient admis qu'il s'agissait d'acide indoxylglycuronique, mais sans apporter des preuves certaines.

L'argument sur lequel ils s'appuyaient était tiré de la constatation d'une action réductrice de l'urine sur la liqueur de Fehling, et surtout de celle du pouvoir lévogyre des urines en question.

Nous montrons que ces deux points de vue ne sont pas suffisants, pour une telle affirmation.

On sait, en effet, que les urines sont normalement lévogyres, leur action rotatoire pouvant varier du jour au lendemain. *Il en résulte que les auteurs n'avaient pas le droit de s'appuyer sur la constatation d'un pouvoir lévogyre de l'urine*, qui, nous ne saurions trop le répéter, est normal, pour conclure d'abord à une corrélation entre le pouvoir lévogyre et l'administration d'indol, ensuite à l'existence d'un glyco-conjugué de l'indoxyle.

En outre, si l'on veut bien y réfléchir, on se rappelle qu'un *dérivé glycuronique n'est pas forcément réducteur avant son dédoublement; s'il l'est toujours après, puisqu'il y a mise en liberté d'acide glycuronique*, il ne peut l'être avant que du fait du radical qui, en s'unissant à cet acide, aura conservé une fonction réductrice libre. Or, l'acide indoxylglycuronique des auteurs ne possède pas cette dernière. *L'argument qui s'appuie sur le fait que l'urine réduit la liqueur cupro-potassique après l'administration d'indol pour justifier l'existence d'un dérivé indoxylique de l'acide glycuronique ne nous semble pas fondé.*

Pour clore cette discussion, le plus simple serait d'isoler le chromogène indigurique; il est néanmoins facile d'obtenir des liqueurs très concentrées, riches en chromogène et avec lesquelles il devient possible de résoudre nettement la question de l'acide indoxylglycuronique.

Faits personnels. — *Lorsqu'on administre d'une façon suivie de fortes doses journalières d'indol, on provoque certes de l'indigurie*, mais si le phénomène des urines bleues ou rouges est frappant et d'une grande netteté, il faut bien savoir qu'il ne correspond qu'à une très petite quantité en poids de chromogène indigurique : la plus grande partie de l'indoxyle est restée encore sous la forme d'éther sulfurique.

Rien de surprenant donc, que dans certaines expériences nous n'ayons pu déceler de chromogène indigurique : il y en avait si peu que les difficultés de la caractérisation étaient grandes.

Avant de rechercher l'acide glycuronique comme radical acide du chromogène indigurique, nous avons cherché successivement du côté de l'acide cholalique, de la cystine, du glycocolle et de l'acide carbamique.

Nous obéissions à une idée directrice qui dérivait du fait, que nous avions déjà mis en lumière, que le foie était parfois très vivement excité lorsqu'on administrait de fortes doses d'indol.

Nous pensions, *a priori*, que la conjugaison de l'indoxyle devait alors se produire dans le foie.

*C'est après avoir échoué de différents côtés que nous sommes revenu à l'idée de l'acide glycuronique*, et, cette fois, en administrant de très fortes doses d'indol, nous avons pu le mettre en évidence dans le chromogène indigurique par les plus importantes de ses propriétés physiques et chimiques.

Résultats expérimentaux. — Nous nous sommes efforcé d'isoler le chromogène indigurique à l'état pur et cristallisé, et si nos essais n'ont pas été entièrement couronnés de succès, nous sommes arrivé cependant à des résultats intéressants.

Dans toutes nos recherches, nous avons mis en œuvre des urines indiguriques expérimentales obtenues après administration d'indol, soit au chien, soit à la chèvre

Nous avons tenté l'isolement en utilisant les méthodes suivantes :

1° Par la méthode de l'extraction des éthers sulfuriques;

2° Par entraînement du conjugé dans un précipité plombique, d'où on le libérait ultérieurement par $H^2S$.

1° *Essai d'isolement par l'alcool et l'éther.* — La méthode de séparation du chromogène indigurique, calquée sur celle qui est utilisée pour l'indican, *précipitations successives par l'alcool et l'alcool-éther*, ne nous a pas donné les résultats que nous en espérions.

2° *Essai d'isolement du chromogène par l'emploi des sels de plomb.* — Le caractère glycuronique du chromogène indigurique le rattachant de ce fait aux sucres, nous avons mis à profit la propriété qu'ont ceux-ci de précipiter par l'acétate basique de plomb pour isoler ce chromogène.

Comme ce dernier déféquant n'entraîne pas l'indican, nous avons donc là un moyen facile de séparation de ces deux chromogènes indoxyliques.

Les urines indiguriques expérimentales, dès leur émission, sont traitées par un léger excès d'acétate *neutre* de plomb, qui précipite beaucoup de sels minéraux *(phosphates, sulfates, carbonates, une partie des chlorures, acide urique, des matières colorantes, urochrôme)* mais ne précipite pas le chromogène indigurique, ni l'indican.

Le filtrat est alors traité par l'acétate *basique* de plomb en excès, qui entraîne la majeure partie du chromogène indigurique (comme cela a lieu pour les sucres) et ne précipite ni l'*indican*, ni l'*urée*, ni la *créatinine*. Le précipité blanc obtenu est bien lavé, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne donnent

plus rien avec l'isatine chlorhydrique. On le sèche, on le broie, on le tamise finement, puis on le met en suspension dans l'eau (en présence d'un peu de carbonate de potassium), et on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré. Quand tout le plomb est transformé en sulfure, on filtre et on concentre dans le vide, jusqu'à consistance de sirop. On pourra laver sans crainte avec l'éther, qui s'emparera des *acides oxyaromatiques* qui pourraient être libérés.

On reprend de nouveau par l'alcool méthylique à 98 degrés, qui précipite *les sels sodiques qui se trouvent dans le résidu sirupeux*, puis on ajoute un grand volume d'éther. Le chromogène indigurique est peu soluble dans le mélange éther-alcool, ce qui n'a pas lieu de surprendre, étant donné sa nature sucrée. On laisse au repos pendant longtemps. Rien ne cristallise.

Remarque. — Lorsqu'on fait passer le courant d'hydrogène sulfuré, certains acides sont mis en liberté et, agissant sur le chromogène, peuvent le dédoubler en partie. C'est pourquoi on voit, dans ces conditions, se former des couleurs indigotiques en même temps que le filtrat devient réducteur.

*Ce grave inconvénient a été rencontré par tous les auteurs qui, avant nous, se sont occupés des conjugués glycuroniques, quels qu'ils soient* (ac. urochloralique, mentholglycuronique).

Pour éviter cette action des acides, nous ajouterons au précité dans lequel doit passer l'hydrogène sulfuré une petite quantité de *carbonate de potassium.*

La réaction se maintient neutre pendant le passage du courant d'hydrogène sulfuré.

Malheureusement, nous n'avons jamais pu saisir même l'amorce d'une cristallisation, quoique nous ayons cependant bien le chromogène indigurique ; le *liquide est riche en indoxyle, il ne donne pas d'acide sulfurique par l'hydrolyse chlorhydrique*, mais il fournit toutes les réactions de l'acide glycuronique après cette hydrolyse.

S'il n'est pas possible de faire cristalliser le chromogène glycuronique, la méthode de précipitation par les sels de plomb nous a cependant permis de l'obtenir en solution et tout à fait séparé de l'indican.

Cela nous explique pourquoi Hoppe-Seyler, après administration d'acide orthonitrophénylpropiolique à des lapins, a rencontré du *glucose* à côté d'indoxyle. Le *glucose* — normalement présent dans toutes les urines d'animaux qui ont reçu l'acide orthonitrophénylpropiolique — *avait été partiellement entraîné par l'acétate basique de plomb; quant à l'indoxyle trouvé, il pouvait provenir de l'urine restée dans les mailles du précipité plombique qui n'avait pas été lavé.*

En outre, *avant toute hydrolyse* du produit final des manipulations effectuées sur les urines de ses lapins, Hoppe-Seyler avait noté une rotation

droite correspondant à 3 pour 100 de glucose. S'il s'était agi d'acide indoxylglycuronique, la liqueur n'eût pas été réductrice et aurait dévié à gauche le plan de la lumière polarisée avant l'hydrolyse.

*Caractérisation de l'acide glycuronique.* — La caractérisation de l'acide glycuronique dans les urines indiguriques est basée sur :

1° Le changement de rotation imprimé au plan de la lumière polarisée par l'hydrolyse préalable du conjugué lévogyre glycuronique de l'indoxyle;

2° L'apparition du pouvoir réducteur du fait de cette hydrolyse ;

3° Les réactions de coloration attribuables à la nature pentosique de l'acide glycuronique;

4° Les combinaisons de l'acide glycuronique avec les hydrazines.

Ces propriétés ont été étudiées dans le chapitre premier de cet exposé.

Conclusions. — A côté de l'indican il peut exister dans l'urine un autre dérivé indoxylique, l'acide indoxylglycuronique.

## E. INDIGURIE EXPÉRIMENTALE

On dit qu'il y a indigurie, lorsqu'au cours de l'altération de l'urine; celle-ci se charge d'indigo bleu ou rouge. D'où indigurie bleue et indigurie rouge.

Les premières relations sur la présence de matières bleues dans l'urine sont très anciennes. (Galien, Braconnot, Bouchardat...)

Nous savons aujourd'hui qu'il s'agissait d'indigo bleu ou rouge ; mais la discussion restait ouverte en ce qui concernait l'apparition des couleurs indigotiques dans l'urine.

Position du problème avant nos recherches. — Nous avons montré que l'indol administré à faibles doses chez les animaux, s'éliminait dans l'urine sous la forme de sulfoconjugués (indican). Qu'advient-il lorsque la dose d'indol devient plus forte? C'est ce que nous avons cherché à mettre en lumière.

Faits personnels. — Nous avons opéré sur un grand nombre de chiens et de chèvres auxquels nous faisions prendre par la bouche des doses massives (1 gramme, 2 grammes, 2 gr. 50) d'indol.

Résultats expérimentaux. — *a)* Les urines émises à la suite de l'absorption de faibles quantités d'indol, s'altèrent avec le temps, mais ne changent pas sensiblement de couleur.

*b)* Lorsque les quantités d'indol ingérées sont fortes (1 gramme, 1 gr. 50,

2 grammes et plus), les urines après leur émission verdissent peu à peu puis prennent une coloration bleu foncé. On dit qu'il y a *indigurie*.

*c)* Ces changements de teinte sont dus à la formation d'indigotine dont la proportion s'accroît avec l'altération de l'urine.

*d)* Un fait particulièrement intéressant que nous avons constaté, c'est l'existence de *l'indoxyle libre* dans des urines indiguriques en voie de fermentation. Dans les couches profondes du vase renfermant l'urine, l'indoxyle libéré de sa copule glycuronique, grâce au dédoublement, se présente avec une très forte fluorescence, peut être extrait par l'alcool amylique et caractérisé.

Conclusions. — Nous avons réalisé expérimentalement le phénomène, si curieux, de l'indigurie, lequel avait donné lieu à tant d'hypothèses.

Les urines dites « bleues » ne sont pas bleues quand elles viennent d'être recueillies, à moins qu'il y ait infection des voies urinaires et décomposition intravésicale du chromogène. Elles ne le deviennent qu'après plusieurs heures, suivant la température, la réaction du milieu...

## F. CONJUGUÉS INDOXYLIQUES DANS LE SANG

Etat de la question avant nos recherches. — Carter, en 1859, signalait la présence de l'indican dans le sang, mais sa technique était si défectueuse, qu'aujourd'hui nous avons le droit d'être surpris, qu'il se soit cru autorisé à dire qu'il avait bien eu affaire à de l'indican.

Après avoir précipité le sérum par l'acétate basique de plomb, il traitait le filtrat par un excès d'ammoniaque; l'indican était entraîné. Il décomposait ce deuxième précipité par l'acide sulfurique concentré, et observait une coloration rouge foncé qu'il attribuait à l'*indicane*.

Or, le précipité plombo-ammoniacal entraîne beaucoup de substances autres que l'indican, lesquelles se colorent en rouge brun sous l'action des acides forts; de plus, cette coloration ne passe pas nécessairement dans le chloroforme, ainsi que nous nous en sommes assuré; il ne saurait donc s'agir d'indirubine.

Faits personnels. — Nos recherches ont porté dans le sang de cheval et d'âne. Ce dernier était recueilli sur les animaux en parfaite santé, et provenait des veines coliques, de la veine cave postérieure et de la carotide.

La quantité d'indoxyle conjugué dans le sang étant très faible, nous avons dû opérer sur de grandes quantités de sérum.

La technique employée fut la suivante : le sang recueilli dans des vases est

laissé au repos pendant vingt-quatre heures. Le sérum décanté est additionné de son volume d'eau; on porte au bain-marie, puis on ajoute de l'acétate basique de plomb pour aider à la précipitation de l'albumine. Après un quart d'heure, on jette sur étamine. Le liquide obtenu est additionné d'une nouvelle quantité d'acétate basique jusqu'à cessation de précipité; on filtre et on chasse l'excès de plomb par une solution de sulfate de sodium. Après filtration, on alcalinise par $CO^3Na^2$, puis on concentre au bain-marie jusqu'à environ 20 centimètres cubes; la liqueur, d'abord incolore, se fonce de plus en plus. On l'additionne de son volume d'isatine-chlorhydrique et on porte au bain-marie bouillant pendant sept minutes environ. Après refroidissement, on agite avec quelques centimètres cubes de chloroforme et on décante. Le chloroforme a pris une teinte jaunâtre, mais lorsqu'on le lave à plusieurs reprises par la potasse à 1/1000, sa teinte devient rose, et l'on arrive à la rendre très nette et assez riche, en évaporant la majeure partie du dissolvant.

Evaporée dans une petite capsule de platine, puis portée sur la flamme, la substance se volatilise en donnant des vapeurs violettes dues à de l'indirubine qui se sublime.

Les quantités d'indoxyle conjugué contenues dans le sang étant très faibles, il serait illusoire d'en vouloir faire un dosage exact; aussi, nous sommes-nous contenté de comparer les intensités de coloration des liqueurs chloroformiques obtenues dans des conditions identiques.

Le sang de la veine cave postérieure nous a donné plus d'indoxyle que celui des veines coliques.

Faits confirmatifs. — Nos travaux ont été confirmés tout récemment :
1° par MM. Troisier et Berthelot (1912) qui signalent une indoxylhémie physiologique et une indoxylhémie pathologique;
2° par MM. Obermayer et Papper (1911) qui ont décelé l'indoxyle conjugué dans le sang des urémiques.

Conclusions. — Nous avons mis en évidence, d'une façon indubitable, l'indoxyle dans le sang à l'état normal.

**1° Note sur l'indoxyle urinaire.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 7 novembre 1903, t. LV, p. 1294.

**2° Note sur l'indoxyle urinaire.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 862.

**Usber Harnindikan** (mémoire). (En collaboration avec M. Porcher.)

*Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1903, t. XLIX, p. 147.

**Rechsrches sur l'indoxyle urinaire accompagnées ds réactions expérimentales.**

*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1[er] décembre 1903.

**Note sur l'indican urinairs.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Journal de Médecine vétérinaire et de Zootechnie*, juillet 1903, p. 406-413.

**Rscherches expérimsntales sur lss chromogènes urinairss du groups de l'indol. Dss injections sous-cutanées d'indol.** Premier mémoire.

*Journal de Physiologie et Pathologie générale*, mai 1904, p. 426.

**Sur les pigments urinaires d'origine indolique et scatolique.** Note préliminaire.

*Journal des Sciences vétérinaires de Lyon*, mai 1904, p 312.

**Rschsrchs de l'indoxyle dans le sang.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 16 avril 1904, t. LVI, p. 622.

**Recherches sur la préssnce de l'indol et du scatol dans le sang.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 624.

**Recherches expérimentales sur les chromogènes urinaires du groupe ds l'indol.** Cinquième mémoire. **Ds l'indigurie.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*. Septembre 1906, p. 841-852.

**De l'indigurie.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 609.

**Signification de l'indoxyle urinaire.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 537.

**Ds la présence d'indol dans le gros intestin au cours du jeûns chez le chien.** (En collaboration avec M. C. Gautier.)

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t. LXI, p. 223.

**Sur la prétendue toxicité des corps du groupe de l'indol.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 895.

**Sur les chromogènes urinaires du groupe de l'indol** (à propos d'un mémoire de MM. Darremberg et Perroy). (En collaboration avec M. Porcher.)

*Lyon médical*, 10 juin 1907, t. CVIII, p. 2016-2028.

**Les chromogènes urinaires dérivant de l'indol.**

*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 14 mai 1907, p. 253.

**Recherches expérimentales d'ordre urologique sur quelques composés du groupe de l'indol (indoxyle, acide indoxylcarbonique).**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, t. LIX, p. 607.

**Recherches biochimiques sur l'indol et l'acide glycuronique.**

*Thèse de doctorat ès Sciences physiques*, soutenue à la Sorbonne, 28 juin 1908.

---

# III. SCATOL ET CHROMOGÈNE D'ORIGINE SCATOLIQUE

Après avoir étudié les couleurs dérivant directement de l'indol et solubles dans le chloroforme, nous avons entrepris avec M. Porcher l'étude des couleurs rouges urinaires, insolubles dans ce véhicule, mais solubles par contre dans l'alcool amylique et dont l'origine était à peine soupçonnée avant nos recherches. La bibliographie était encombrée par une quantité de noms attribués à des couleurs rouges, plus ou moins foncées, ne se ressemblant pas parfaitement — car elles étaient toujours obtenues à l'état impur — et dont chacune portait le nom différent (uroroséine de Nencki, la couleur de Giacosa).

Nous avons établi l'homologie de toutes ces substances colorantes et montré qu'elles tiraient leur origine d'un chromogène dû au scatol ou très voisin. Nous avons par là même donné une classification simple des couleurs urinaires dérivées du tryptophane, c'est-à-dire d'un constituant primordial de la cellule vivante.

La couleur scatolique pure, que nous avons vue et isolée les premiers, présente en biologie une importance de premier ordre, puisqu'elle tire son origine d'un constituant normal de l'urine des mammifères. Nous montrons les conditions dans lesquelles il faut se placer pour obtenir cette matière colorante à l'état pur.

*Cycle du scatol.* — Le scatol est l'homologue de l'indol en $\beta$ :

$$C_6H_4 \langle \begin{array}{c} C-CH_3\ (\beta) \\ \diamond\ CH \\ AzH \end{array}$$

Il a été trouvé par Brieger dans les fèces en 1877. Nous avons décelé sa présence dans le sang des animaux normaux.

Il prend naissance dans les mêmes conditions que l'indol, mais non dans les mêmes proportions.

Si, au point de vue clinique, il possède des propriétés voisines de celles de l'indol, au point de vue physiologique il se comporte tout différemment, lorsqu'il est introduit dans l'organisme des animaux.

Ce sont ces transformations du scatol qui ont surtout retenu notre attention.

Position du problème avant nos recherches. — La plupart des auteurs admettaient, et c'était une pure hypothèse, que le scatol dans l'organisme perdait son groupement méthyle — $CH^3$, pour donner de l'indol, lequel s'éliminait dans l'urine sous la forme d'un indican. Nos expériences ont montré qu'il n'en était rien. Comme ils ne s'étaient point au préalable débarrassés de l'indican, qui existe normalement dans les urines, ils avaient tout naturellement rapporté la présence de ce dernier à l'absorption du scatol. Aussi, les matières colorantes qu'ils trouvaient, étaient-elles toujours formées d'un mélange d'indirubine, d'indigotine et du rouge que nous avons désigné sous le nom de *rouge scatolique*.

## A. ADMINISTRATION DE SCATOL AUX ANIMAUX

Faits personnels. — Pour abolir presque entièrement l'excrétion urinaire de l'indoxyle sous la forme de sulfoconjugué (indican) le procédé que nous avons trouvé, et qui est le plus simple, consiste à soumettre l'individu au régime lacté absolu auquel on peut joindre le petit-lait, pour rendre ce régime plus efficace encore.

Les urines émises ne contiennent alors pour ainsi dire plus de composés indoxyliques, et en les traitant par la méthode à l'isatine chlorhydrique, qui est la plus sensible, on obtient des liqueurs chloroformiques dont la teinte rose est excessivement faible et négligeable.

Nous avons donc réalisé des conditions expérimentales excellentes, et nous ajoutons indispensables, pour juger des effets de l'administration de scatol.

C'est pour ne pas s'être placés dans de telles conditions que la plupart des auteurs, avant nous, ont abouti à de regrettables erreurs.

Animaux mis en expériences. — Nos expériences ont porté sur des chevreaux nourris au biberon depuis leur naissance avec du lait de vache et des chiens qui, après une purgation énergique, ont été mis au régime lacté absolu, plusieurs jours avant l'administration ; chez ces animaux, l'urine, au moment de l'expérience, ne contenait qu'une quantité négligeable, presque nulle, de dérivés indoxyliques.

Nous avons également expérimenté sur la grenouille.

Modes d'administration utilisés. — Le scatol était administré soit par la bouche en suspension dans de l'huile et au moyen de la sonde œsophagienne ; soit sous la peau en solution alcoolique, car il est peu soluble dans l'eau. Nous préférons l'administrer *per os*, car on se rapproche ainsi des conditions naturelles.

Effets observés. — L'absorption est rapide. Les premières urines qui ne sont pas colorées, mais acquièrent la propriété de fournir des couleurs par des réactifs appropriés, renferment un chromogène qui n'y préexistait pas.

I. *Absence d'indican.* — Lorsqu'on traite ces urines par l'acide chlorhydrique fort aidé d'un oxydant léger, on obtient une coloration rouge, insoluble dans le chloroforme, mais soluble dans l'alcool amylique. Une première conclusion se dégage : *c'est que le scatol ne fournit pas d'indican.*

II. *Absence de scatol libre.* — L'urine ne contenait jamais de scatol libre. Nous avons prouvé l'absence de ce corps :

1° En entraînant l'urine dans un courant de vapeur d'eau, en épuisant les eaux de condensation par le benzène pur et en faisant réagir sur ce dernier la para-diméthylaminobenzaldéhyde ;

2° En épuisant directement l'urine par l'éther ordinaire et en recherchant le scatol dans ce solvant comme précédemment.

III. *Le choix de l'acide n'est pas indifférent.* Il faut des acides minéraux; les acides organiques ne conviennent pas. L'acide sulfurique n'est pas à recommander, car il fournit des produits bruns. L'acide azotique peut convenir, mais à condition de l'employer à doses faibles.

Nous recommandons l'emploi de l'acide chlorhydrique à froid, à volume égal de celui de l'urine. Lorsqu'on veut utiliser des quantités moindres d'acide, il faut chauffer au bain-marie.

IV. *Rôle des oxydants sur l'apparition de la couleur.* — Les oxydants développent plus rapidement la couleur en milieu chlorhydrique, mais il faut prendre garde d'en employer un excès. Le seul avantage de l'emploi des oxydants, c'est qu'on peut prendre un volume d'acide chlorhydrique moindre, mais il ne convient que pour des urines riches en chromogènes.

Les oxydants que nous avons employés sont l'eau oxygénée, le perchlorure de fer, les persulfates alcalins.

V. *Floculation de la couleur obtenue.* — Les urines traitées à froid par l'acide chlorhydrique prennent une teinte rouge. Peu à peu la liqueur se trouble, puis apparaissent dans son sein des flocons rouge foncé, diffluents, qui se déposent lentement et que nous rassemblons pour centrifugation. En même temps, le liquide surnageant se décolore. Cette floculation témoigne de l'insolubilité de la matière colorante dans l'eau acidulée.

VI. *Couleur à l'état pur.* — Ces flocons offrent une grande importance,

car ils nous donnent la possibilité d'obtenir le rouge à l'état de pureté, et ils nous ont permis de contrôler avec eux toutes les propriétés que nous attribuons à la couleur rouge en liqueur aqueuse.

Cette matière colorante, nous l'avons désignée sous le nom de *rouge scatolique*. Voici l'énumération des principales propriétés :

VII. *Solubilité de la couleur*. — Elle passe intégralement dans l'alcool amylique et dans l'acétate d'amyle. Elle ne passe pas dans l'éther ordinaire, l'éther de pétrole, le benzène, le sulfure de carbone, pas davantage dans le chloroforme. Néanmoins, avec des urines très riches en chromogène scatolique, l'agitation prolongée de l'urine acidifiée avec le chloroforme fait prendre à celui-ci une teinte rose extrêmement faible, qui disparaît à la moindre trace de soude. Il ne s'agit pas là d'une dissolution réelle du rouge scatolique dans le chloroforme, mais bien du passage de la couleur dans ce dissolvant, à la faveur du peu d'eau chlorhydrique dissoute par celui-ci.

L'insolubilité du rouge scatolique, dans l'éther ordinaire et dans le chloroforme, différencie nettement cette couleur des couleurs indigotiques. Ces distinctions fondamentales sont à la base du procédé consistant à séparer la couleur scatolique des couleurs indigotiques, dans une urine qui contiendrait primitivement des chromogènes d'origine indolique et d'origine scatolique.

VIII. *Effets des bases fortes*. — Si on neutralise par la soude l'urine acidifiée, il y a décoloration; mais la coloration réapparaît, par une nouvelle addition d'acide chlorhydrique. *A priori*, il semble donc que le scatol se soit éliminé par la voie urinaire, sous forme d'un chromogène salin incolore, dédoublé seulement par les acides forts pour donner un acide coloré.

On peut répéter cette expérience en se servant de l'extrait amylique.

En s'adressant aux flocons rouges, on se rend bien mieux compte de leur solubilité parfaite dans les liqueurs alcalines.

IX. *Action des réducteurs*. — L'extrait amylique est décoloré par les réducteurs (poudre de zinc et acide acétique ou acide chlorhydrique); mais la couleur réapparaît sous l'influence des oxydants maniés avec prudence, tels les persulfates alcalins. L'inverse ne peut être observé et, lorsque la couleur a disparu sous l'influence d'un grand excès d'oxydant en milieu chlorhydrique, elle ne peut être régénérée par l'emploi des réducteurs.

X. *Action des déféquants usuels*. — Nous avons examiné quelle est l'influence des déféquants sur le chromogène scatolique et voici les résultats obtenus : l'acétate neutre de plomb n'entraîne pas le chromogène scatolique; il peut donc être, ici encore, considéré à juste titre comme un déféquant anodin; il a cependant l'avantage de donner des liqueurs qui, par HCl, fourniront des teintes roses, plus nettes, plus vives. En effet, quand l'urine est peu riche en chromogène, le rouge scatolique est souvent masqué, dans une urine non

déféquée, par des couleurs brunes que HCl met simultanément en liberté et que l'acétate de plomb élimine en partie lors de la défécation.

Le chromogène est précipité par les sels mercuriques.

XI. *Caractères spectroscopiques du rouge scatolique.* — Les méthodes physiques comportent une facilité de mesure et une netteté qui permettent aisément la caractérisation des substances pour lesquelles on les utilise.

La spectroscopie nous a rendu les plus grands services, car le rouge scatolique possède un spectre d'absorption qui lui est propre, caractérisé par une bande très nettement isolée dans la région la plus lumineuse du spectre.

a) *Spectre des flocons purs en solution amylique.* — Il est constitué par une bande unique, située à droite de la raie D, et s'étend entre les longueurs d'onde λ577—λ550.

b) *Spectre de l'extrait amylique urinaire.* — Quand on se contente d'examiner l'extrait amylique, obtenu en partant de l'urine additionnée de son volume d'HCl, la bande caractéristique est accompagnée d'une autre petite bande, le plus souvent d'un gris léger, située à sa gauche et dont elle est séparée par la raie D. D'autres fois, cette deuxième bande semble n'être en quelque sorte qu'un estompage — étendu sur la gauche jusqu'à la radiation 624 — de la première bande constituant le spectre d'absorption propre du rouge scatoliqne.

Le spectre du rouge scatolique n'est donc pas pur, lorsqu'on s'adresse à des solutions amyliques qui peuvent contenir autre chose. Sous des concentrations élevées, on observe également à droite du spectre, du côté du bleu vert, du bleu, du violet, un affaiblissement tel, que ces couleurs sont parfois totalement absorbées. Ceci se rencontre notamment lorsqu'on a affaire à des urines ordinaires, non expérimentales, riches en uroroséine de Nencki et Sieber que nous identifierons, comme nous le verrons, avec le rouge scatolique.

L'uroroséine fournit la bande caractéristique du rouge scatolique ; mais il ne faut pas oublier que, dans les conditions où l'on opère, les extraits amyliques peuvent contenir, à côté de l'uroroséine, des impuretés qui, sans avoir de spectre défini, sont susceptibles d'absorber pour leur propre compte et d'affaiblir ainsi l'ensemble du spectre lumineux.

Critique des travaux antérieurs. — Nous avons examiné les conditions dans lesquelles le rouge scatolique a été signalé par les auteurs qui nous ont précédé dans cette étude.

Ce qui nous paraît fondamental dans nos expériences, c'est certainement d'avoir opéré dans des conditions aussi rigoureuses que possible, lesquelles nous ont permis d'éluder une grande cause d'erreur dans l'interprétation des faits observés. Grâce à un régime approprié qui nous a débarrassé presque totalement des composés indoxyliques, nous avons pu saisir nettement les

résultats fournis par l'administration du scatol et éviter de confondre, comme ont fait Brieger et plusieurs autres, la coloration due au scatol avec celle dérivée des composés indoxyliques.

Conclusions. — Un fait expérimental de première importance se dégage — fait sur lequel nous avons déjà attiré l'attention — et qui domine toutes nos recherches, c'est que pendant la durée de l'excrétion du scatol sous forme de chromogène, nous n'avons jamais pu saisir une élimination simultanée d'indican. L'administration de scatol aux animaux ne fournit donc pas d'indican.

Le scatol qui n'aurait eu qu'à perdre son $CH^3$ pour donner d'abord de l'indol, puis de l'indoxyle, ne subit pas dans l'organisme une telle modification; il a son chromogène propre, dont les propriétés sont nettement différentes de celles de l'indican.

**Simplicité de la classification des couleurs urinaires.**

Si nous comparons avec attention et esprit critique les propriétés de la matière colorante, qui a fait l'objet de nos recherches, avec celles décrites sous les noms d'*uroroséine* (Nencki et Sieber, Rosin), de *purpurine* (Golding Bird), d'*urohématine* (Harley), avec la *couleur de Giacosa*, l'*uromélanine* de Plosz et la matière colorante trouvée par Otto dans l'urine *(Skatolfarbstoff)*, nous reconnaissons qu'elles sont identiques. Il en est de même, pour nous, avec les couleurs signalées par Brieger, Mester, après injection et ingestion de scatol chez le lapin et le chien. Mais s'il est des différences qu'on puisse signaler, entre les résultats de ces derniers et les nôtres, on s'aperçoit après analyse qu'elles proviennent de ce que ces auteurs, ne s'étant pas placés dans les conditions expérimentales rigoureuses où nous avons été nous-mêmes, n'avaient pas le droit de rapporter uniquement au scatol la matière colorante qu'ils avaient trouvée; leurs recherches ne pouvaient être qu'entachées d'erreur, par la présence forcée dans l'urine de composés indoxyliques dont ils ne s'étaient pas débarrassés par un régime approprié.

*Couleurs aqueuses.* — Comme Maillard l'a fait si judicieusement pour les couleurs d'origine indolique, qu'il a su rapporter à un seul radical, l'indoxyle, il y a également lieu de faire, croyons-nous, un tassement sur l'ensemble des couleurs trouvées par Nencki et Sieber, Golding Bird, Harley, Giacosa, Otto et Plosz. Pour nous, toutes ces substances dérivent du scatol formé dans l'intestin, puis résorbé, comme les composés indoxyliques dérivent tous de l'indol.

Faits confirmatifs. — Les derniers travaux en date sur cette importante question sont ceux de Grosser (1906). Les conclusions de cet auteur confiment

en tous points celles que nous avons fournies nous-même dans une note parue à l'Académie des Sciences.

C'est le premier auteur, selon nous, qui cherche à identifier l'uroroséine avec le rouge scatolique par sa solubilité, ses réactions chimiques, son spectre.

## B. PRÉSENCE DU CHROMOGÈNE SCATOLIQUE DANS LES URINES NORMALES

Les chromogènes indoxyliques existent dans toutes les urines à l'*état normal*. En est-il de même du chromogène scatolique ?

Pour nous, ils coexistent régulièrement, mais parfois en quantités minimes, suivant les fluctuations de l'alimentation.

Dans l'intestin, les bactéries mettent simultanément en liberté le scatol et l'indol aux dépens du tryptophane, dont on retrouve une partie dans les fèces. Le scatol résorbé passera dans l'urine en empruntant une forme différente de celle de l'indol.

A la suite de nos recherches, nous avons classé les urines en trois groupes suivant leur richesse habituelle en ce produit scatolique :

1^er^ type. — Urine de chien (ou de l'homme), peu riche;

2^e^ type. — Urine de cheval, moyennement riche ;

3^e^ type. — Urine de bœuf, très riche.

L'addition d'HCl dans l'urine de bœuf, non déféquée, détermine la formation d'une mousse abondante qui est teintée de rouge.

Un pareil phénomène est observé, quand on traite cette urine par un dixième d'acide azotique. Le liquide urinaire prend une teinte cassis. Ici la coloration rouge n'est pas attribuable uniquement au rouge scatolique, mais aussi aux couleurs indigotiques et aux polyphénols qui brunissent à l'air.

L'allure générale du phénomène n'en est cependant pas troublée et l'interprétation reste la même ; le rouge qui apparaît le premier et qui colore le liquide, puis la mousse, c'est le rouge scatolique. Voilà, croyons-nous, la véritable explication d'une réaction souvent observée par nos confrères vétérinaires et qui nous demandaient à quoi il fallait l'attribuer.

Lorsque ces urines sont déféquées par l'acétate neutre de plomb, on n'observe plus cette mousse et les couleurs obtenues sont plus franches.

Si on verse, avec précaution, quelques gouttes d'eau oxygénée diluée à la surface d'une urine de ruminant, additionnée de son volume d'HCl, on constate une coloration bien plus accentuée.

Les phénomènes observés sont les mêmes pour l'urine de cheval que pour celle de l'homme. Celles de cheval sont moins riches en chromogène scatolique que celles des herbivores.

Séparation du rouge scatolique. — Un excellent moyen, pour séparer les couleurs d'origine indolique de celles d'origine scatolique, consiste à traiter l'urine, déféquée à l'acétate neutre de plomb, par l'isatine chlorhydrique : on chauffe au bain-marie. Dans ces conditions, le rouge scatolique est mis en liberté; l'indoxyle se copule à l'isatine pour donner de l'indirubine. Nous avons en présence deux couleurs, toutes deux rouges, indirubine et rouge scatolique, qu'il est facile de séparer par le chloroforme ou l'éther, qui dissout seulement l'indirubine. Après plusieurs traitements, la liqueur urinaire ne contient plus que du rouge scatolique, qu'on rassemble en épuisant par l'alcool amylique.

Conclusions. — I. Dans toutes les urines qu'il nous a été donné de traiter, et quelle qu'en soit la provenance, nous avons pu déceler le rouge scatolique.

II. Le chromogène scatolique, d'où il dérive, est, au même titre que l'indican, un constituant normal de l'urine. Ce serait aller un peu loin, comme on l'a fait pour l'indican, que d'attacher à sa présence dans l'urine une trop grande valeur diagnostique et pronostique.

### C. LES PIGMENTS SCATOLIQUES ET LA QUESTION DU SCATOXYLE

Pendant longtemps les auteurs ont admis que les soi-disant couleurs rouges urinaires attribuées au *scatoxyle* n'étaient autres que l'indirubine. Il y a là une part de vérité, puisque nous avons établi que, dans les conditions où ils se plaçaient, il y avait toujours de l'indirubine dans les urines qu'ils manipulaient. Ils étaient inhibés par l'idée courante, que le scatol perdait son $CH^3$ dans l'organisme.

A la suite de nos recherches sur l'ingestion de scatol, et sans rien préjuger de ce qui doit se passer dans l'intimité de la molécule de ce corps, nous nous sommes tenu étroitement aux indications fournies par l'expérience.

Voyons jusqu'à quel point l'idée du « scatoxyle » peut être légitime.

Rien ne s'oppose d'abord à ce qu'il existe un « scatoxyle »

C—CH³
C⁶H⁴ C - OH
AzH

comme il existe un *indoxyle*, et rien ne s'oppose non plus, à ce que le scatoxyle se sulfoconjugue dans l'organisme, pour donner un acide scatoxylsulfurique, homologue supérieur de l'acide indoxylsulfurique.

Les conditions d'apparition de la couleur scatolique sont d'ailleurs iden-

tiques, à celles des couleurs indigotiques; il faut de l'acide chlorhydrique, pour opérer le dédoublement *d'un conjugué présumable* et un oxydant, pour hâter la formation du pigment.

Il n'est pas obligatoire que le scatol s'élimine sous la forme d'un composé, susceptible de pouvoir fournir une couleur du groupe de l'indigo, un *corps indigomorphe*. C'est la seule condition qui permet l'existence de couleurs dérivant du scatoxyle : c'est là aussi l'avis de Maillard.

La question n'est pas résolue.

**Sur le chromogène urinaire dû aux injections sous-cutanées de scatol.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 27 juin 1904, p. 725.

**Umtersuchungen über das Skatol** (Mémoire). (En collaboration avec M. Porcher.)

*Zeitschrift f. physiologische Chemie*, 1905, t. XLV, p. 486.

**Recherches expérimentales sur les chromogènes urinaires du groupe de l'indol. — Expériences avec le scatol** (3e Mémoire). (En collaboration avec M. Porcher.)

*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1905, p. 787-796.

**Sur les pigments urinaires d'origine scatolique et la question du scatoxyle.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 janvier 1905, p. 55.

**Recherches expérimentales sur les chromogènes urinaires du groupe de l'indol. — Présence du chromogène scatolique dans les urines normales** (4e Mémoire). (En collaboration avec M. Porcher.)

*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1905, p. 812-819.

**Recherches sur la présence d'indol et de scatol dans le sang.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1904, t. LXVI, p. 623.

---

# IV. CHROMOGÈNES DUS AUX AUTRES COMPOSÉS DE LA SÉRIE DE L'INDOL

Faits personnels. — Comme suite à nos recherches sur l'indol et le scatol, il était du plus haut intérêt de voir comment se comporteraient dans l'organisme les autres représentants de la série.

Parmi ces derniers, nous ne considérons que ceux dérivés par substitutions dans l'anneau pyrrolique.

Nous pouvons les classer en deux groupes :

A. Les dérivés non oxygénés :

1. Méthylcétol.
2. Diméthylindol.
3. Triméthylindol.

B. Les dérivés oxygénés :

1. Indoxyle.
2. Acide indoxylcarbonique.
3. Acide indolcarbonique.

## A. DÉRIVÉS NON OXYGÉNÉS

Quand nous faisons ingérer les homologues de l'indol : *scatol* (méthylindol $\beta$); *méthylcétol* (méthylindol $\alpha$); *diméthylindol* $\alpha$, $\beta$; *triméthylindol* n. $\alpha$, $\beta$; *ethylindol* aux divers animaux d'expériences : chiens, chèvres, lapins, poules, les urines de ces derniers présentent des réactions différentes, de celles faisant suite à l'administration d'indol.

Notre opinion est basée sur les faits suivants :

Additionnées à froid de leur volume de HCl fumant, elles deviennent rapi-

dement roses, puis rouges. La couleur se rassemble avec le temps, au fond du tube, en flocons très déliés, laissant au-dessus d'eux une liqueur à peu près décolorée. Ces flocons ne sont solubles ni dans le chloroforme, ni dans l'éther; ce n'est donc pas de l'indirubine. Ils passent très facilement dans l'alcool amylique et le spectre de la solution est également différent de celui de l'indirubine. De ceci, il semble bien résulter, que les homologues de l'indol ne perdent pas *purement* et *simplement* leurs chaînes latérales, dans leur passage à travers l'économie, car s'il en était ainsi, leur forme d'élimination devrait être celle de l'indol, c'est-à-dire un dérivé de l'indoxyle.

L'expérimentation montre qu'il n'en est pas ainsi.

Toutefois, dans le sens opposé, on ne saurait avancer non plus que les chaînons $CH^3$, fixés au noyau pyrroliqu3 de l'indol, restent inaltérés. Sans préjuger des modifications qui doivent les atteindre, on peut dire que leur présence imprime, aux transformations que l'organisme fait subir à la molécule à laquelle ils appartiennent, une allure différente de celle qui est prise par l'indol lui-même. Celui-ci, comme on le sait, mène *directement* aux chromogènes indoxyliques; rien de semblable ne se passe avec les homologues supérieurs de l'indol.

## 1° RECHERCHES AVEC LE METHYLCÉTOL

Le méthylcétol est l'isomère α du scatol :

$$C^6H^4 \langle \underset{AzH}{\overset{CH}{}} \rangle C{-}CH^3$$

Expériences. — Donné par la bouche, à des chiens ou à des chevreaux et à la dose de 0 gr. 5 à 1 gramme, il n'apparaît jamais à l'état libre dans les urines; ces dernières ne cèdent rien au benzène ou à l'éther, qui puisse réagir sur la para-diméthylaminobenzaldéhyde.

Additionnées à froid de leur volume d'HCl, elles fournissent une belle coloration rouge. Une trace d'oxydant accélère le développement de la teinte.

Le rouge méthylcétolique ainsi obtenu ne passe pas dans le chloroforme, l'éther, la ligroïne, le benzène, l'éther acétique, mais il est soluble dans l'alcool amylique.

Les urines, additionnées de leur volume d'acide chlorhydrique, laissent déposer des flocons rouges qu'on peut décanter et qui sont constitués par la couleur.

Le *rouge méthylcétolique* est soluble dans les alcalis en se décolorant.

Le chromogène n'est pas entraînable par l'acétate neutre de plomb, il l'est partiellement par l'acétate basique et complètement par l'azotate mercurique.

Les réducteurs décolorent l'extrait amylique, mais la coloration réapparaît sous l'action des oxydants légers.

Au point de vue spectral, le rouge en question donne en solution diluée une bande moins nette que le rouge scatolique et reportée légèrement sur la droite, par rapport à celle de ce dernier.

Conclusion. — Le méthylcétol s'élimine par l'urine sous forme de chromogène possédant des propriétés analogues à celles du chromogène scatolique.

## 2° ADMINISTRATION DU DIMÉTHYLINDOL 2, 3 ET DU TRIMÉTHYLINDOL 1, 2, 3 CHEZ LES ANIMAUX

Le diméthylindol 2, 3 :

$$\begin{array}{c} C-CH^3 \\ C^6H^4\langle\rangle C-CH^3 \\ AzH \end{array}$$

a été obtenu par le procédé de Fischer; le triméthylindol 1, 2, 3 :

$$\begin{array}{c} C-CH^3 \\ C^6H^4\langle\rangle C-CH^3 \\ Az-CH^3 \end{array}$$

par celui de Degen.

La préparation de ces composés est aisée, leur purification également. Ils ont été administrés par la bouche ; le premier, qui est solide, en solution oléo-alcoolique; le second, qui est liquide, dans un peu d'huile.

Expériences. — Nous avons opéré sur des chiens, auxquels des doses croissantes de 0 gr. 5, 1 gramme, 2 grammes, 2 gr. 1/4, ont été données, sans qu'on ait observé de phénomènes toxiques consécutifs.

Les urines émises ont présenté des propriétés tout à fait semblables à celles que nous avaient déjà données les urines des animaux qui avaient reçu du scatol ou du métylcétol. Aussi nous dispenserons-nous de les rappeler toutes.

Lorsqu'on additionne, à froid, ces urines de leur volume d'acide chlorhydrique fumant, il s'y développe une belle coloration rose qui fonce avec le temps ou par le chauffage. La couleur insoluble dans le chloroforme et dans l'éther passe très facilement dans l'alcool amylique ; *ce ne peut donc être de l'indirubine*. Le spectre d'absorption se superpose à celui du « rouge méthylkétolique ».

## B. DÉRIVÉS OXYGÉNÉS

### 1° RECHERCHES AVEC L'INDOXYLE LIBRE

L'indoxyle a été obtenu par décomposition à l'ébullition et dans un gaz inerte, de l'acide indoxylique mis en suspension dans l'eau.

Expériences. — On obtient une huile brunâtre, que nous avons administrée à des lapins, des canards et des chiens, soit sous la peau, soit par la bouche. Nous avons observé que l'indoxyle ne présente pas la grande toxicité que l'on pouvait supposer.

Un lapin, qui a reçu un demi-gramme sous la peau, est mort au bout de vingt-quatre heures; un témoin, qui a reçu la même dose par la bouche, n'a eu aucun malaise. Injecté sous la peau, l'indoxyle diffuse rapidement, en formant une large tache bleue d'indigotine, qui imprègne les tissus tout autour et assez loin du point d'injection.

Des chiens, qui ont reçu 0 gr. 5 à 1 gramme d'indoxyle par la bouche, n'ont présenté aucun phénomène toxique. Leur urine était riche en conjugués indoxyliques.

Nous croyons qu'il n'y a pas lieu d'attribuer à l'indoxyle une réelle toxicité. Au surplus, dans les conditions physiologiques et peut-être aussi pathologiques, les quantités d'indoxyle qui peuvent se former au sein de l'organisme, par oxydation de l'indol venant de l'intestin, sont beaucoup plus faibles que celles qui ont été données ici et dont l'innocuité, après administration *per os*, a été évidente.

### 2° ADMINISTRATION D'ACIDE INDOXYLCARBONIQUE

Expériences. — L'acide indoxylcarbonique

C – OH
$C^6H^4$<>C – $CO^2H$
AzH

a été administré soit sous la peau, en émulsion très fine dans l'eau alcoolisée; soit par la bouche, avec un peu d'huile. Nous avons opéré sur des lapins et des chiens auxquels des doses, de 0 gr. 5 pour les premiers, de 1 à 2 grammes pour les seconds, ont été administrées sans donner lieu à des phénomènes toxiques.

1° Injection sous-cutanée. — Quand on injecte l'acide sous la peau, l'urine émise ne contient que fort peu de dérivés indoxyliques. En effet, presque tout l'acide s'est décomposé, au contact des tissus sous-dermiques, avec production consécutive d'indigotine qui imprègne ces derniers et forme, tout autour du point d'injection, un large placard bleu foncé, qui est visible à travers le tégument non pigmenté.

2° Administration *per os*. — Si l'acide est administré par la bouche, l'urine recueillie après l'ingestion est foncée, fluorescente. Elle ne contient cependant pas d'indoxyle libre, mais elle est riche en chromogènes indoxyliques; elle donne lieu, chez le chien, au phénomène de l'indigurie, pour les doses de 1 à 2 grammes.

### 3° ADMINISTRATION D'ACIDE INDOLCARBONIQUE

Il était intéressant de nous adresser à l'acide indolcarbonique :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH \\ AzH \end{matrix} \right\rangle C{-}CO^2H$$

Notre idée directrice était que l'acide indolcarbonique devait perdre facilement son $CO^2$, nous en verrons la raison plus loin, pour fournir de l'indol qui, finalement, aurait donné lieu à une élimination urinaire de chromogène indoxylique. Il n'en a rien été comme on va le voir.

Expériences. — Deux jeunes chiens de la même portée, de 2 kg. 5 environ chacun, reçoivent, par la bouche, le premier 0 gr. 25 d'indol, le deuxième une quantité équimoléculaire d'acide indolcarbonique, c'est-à-dire 0 gr. 35. Alors que les urines du premier sont riches en composés indoxyliques, au point même de devenir rapidement bleues, par formation d'indigo faisant suite à la décomposition préalable du chromogène à radical glycuronique, qu'elles contiennent à côté de l'indican, il n'en est pas de même de celles du second; elles ne deviennent nullement indiguriques.

Additionnées à froid de leur volume de HCl fumant et d'une goutte ou deux d'oxydant faible, elles prennent immédiatement une teinte violet fleur de lin, qui ne paraît passer que très difficilement dans le chloroforme; mais, fait curieux, si les urines ont été concentrées au vide, la forte coloration, qui se produit dans les conditions qui viennent d'être indiquées, passe aisément dans le chloroforme, en colorant celui-ci en violet améthyste et aussi dans l'alcool amylique, en faisant prendre à ce dernier solvant une coloration rouge vineux.

La solution chloroformique, lavée à l'eau, se décolore instantanément, quand on l'agite avec une solution alcaline très diluée ; la liqueur aqueuse surnageante acidulée à nouveau par HCl reprend la teinte violet fleur de lin qui peut repasser dans le chloroforme.

Résultats. — Rien, dans les réactions de cette matière colorante, n'indique qu'il s'agit d'un dérivé direct de l'indoxyle. Le groupement carboxyle de l'acide indolcarbonique a donc une stabilité qui, à première vue, a lieu de nous surprendre. En effet, *a priori*, il était vraisemblable de supposer que l'acide indolcarbonique, tout comme l'indol proprement dit, s'oxyderait par le sommet carboné en position 3. Dans ces conditions, si l'indol donne de l'indoxyle, l'acide indolcarbonique aurait dû nous fournir de l'acide indoxylcarbonique qui, comme nous l'avons montré plus haut, est peu stable et perd aisément son $CO^2$, aussi bien *in vitro* que dans l'organisme. Conséquemment, à l'acide indolcarbonique administré aurait dû faire suite dans l'urine des chromogènes indoxyliques; ce n'est pas, ainsi qu'on vient de le constater, ce que nous avons obtenu.

**Conclusions générales.**

Si dans le noyau benzénique, les groupements $CH^3$, $C^2H^5$ sont facilement transformés en carboxyle; si les acides gras eux-mêmes, se simplifient par perte de $CO^2$, il n'en est pas de même, lorsqu'il s'agit de substitutions portant sur le noyau pyrrolique. Ainsi les groupements $CH^3$ ne sont ni détruits (ce qui fournirait de l'indol), ni transformés en $CO^2H$ (ce qui fournirait de l'acide indolcarbonique, lequel donnerait une couleur fleur de lin).

Remarque. — L'étroite parenté des formules de constitution de l'indol et de ses homologues nous laisse supposer, qu'il est peut-être possible de trouver des réactions de passage, entre les chromogènes donnés par les homologues en question et les chromogènes indoxyliques proprement dits, en d'autres termes d'obtenir un indigo.

**Sur le chromogène urinaire que produit l'administration du méthylcétol chez les animaux.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, t. LIX, p. 607.

**Du chromogène urinaire faisant suite à l'administration de l'indolcarbonique.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus à l'Académie des Sciences*, 29 juillet 1907, t. I, p. 345.

**Recherches expérimentales d'ordre urologique sur quelques composés du groupe de l'indol (diméthylindol, trimétylindol, indoxyle, acide indoxylique).**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1er juin 1907, t. LXII, p. 996.

**Sur le chromogène dû aux injections sous-cutanées du scatol.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus à l'Académie des Sciences*, 27 juin 1904, p. 725.

**Recherches de l'indol et du scatol dans le sang.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1904, t. LXVI, p. 623.

# V. ROLE PHYSIOLOGIQUE DU FOIE DANS LA CONJUGAISON DE L'INDOL

L'étude des chromogènes de la série de l'indol nous a amené à nous demander quel pouvait être le lieu de formation de ceux-ci. Il y a deux choses à considérer, d'abord l'*oxydation* de l'indol, puis la *conjugaison*. Nous résumerons brièvement la question.

Position du problème avant nos travaux. — Avant les recherches que nous avons faites, en collaboration avec M. C. Gautier, sur le rôle du foie dans la formation des chromogènes urinaires issus de l'indol, il n'existait en chimie physiologique que des expériences sur le lieu de formation des éthers sulfuriques des phénols. Sur quelle base fragile s'appuyait la doctrine, acceptée par les livres classiques, qui faisait de la glande hépatique l'organe formateur de ces éthers sulfuriques ! C'est ce qu'un bref exposé fera saisir.

Hoppe-Seyler, chez des chiens empoisonnés par le phénol, retrouve ce corps dans le sang, le cerveau, le foie, les reins : ces derniers en renfermaient le plus; le foie, exsangue, en contenait le moins.

Baumann, dans les mêmes conditions, retrouva des phénylsulfates dans le sang artériel, dans les reins, mais surtout dans le foie.

Kochs ayant mélangé à des organes broyés (muscles, foie, reins, pancréas) de petites quantités de phénol et de sulfate de soude, et faisant traverser le tout par un courant d'air, aurait obtenu des éthers sulfuriques. Landi n'a pu répéter ces expériences, à cause de la putréfaction rapide des produits.

Réale et Massenga ayant lié les vaisseaux du foie chez un chien, qui avait reçu une injection de phénol, immédiatement avant de pratiquer la ligature, ne trouvèrent pas de phénylsulfates dans l'urine.

Finzio, étudiant les modifications de l'urine après injection de thymol chez des malades atteints de cirrhose, ne vit varier que très peu les éthers sulfuriques. Il en conclut à une preuve « relative » de la synthèse de ces éthers sulfuriques par le foie.

Lang s'est demandé ce que deviendraient les éthers-sulfuriques de l'urine après extirpation du foie. Il a réalisé cette opération chez l'oie, mais les chiffres trouvés soit avant, soit après l'intervention sont si minimes que, d'après Lang lui-même, ils ne dépassent pas les limites de l'erreur d'expérience.

D'après Landi et Carreras la synthèse des éthers-sulfuriques se ferait surtout dans la paroi intestinale.

Embden et Glaessner, en faisant circuler dans différents organes du sang défibriné et oxygéné, contenant un peu de phénol, obtinrent des éthers sulfuriques dans le foie et dans les poumons. Le sang qui avait traversé ces organes en fournit, ainsi que celui ayant traversé dans les reins.

Données personnelles. — Nous soutenons que le foie est l'organe principal, sinon unique, où a lieu la conjugaison.

Notre opinion est basée sur les faits suivants :

*Injections d'indol.* — Nous avons recherché ce que deviendrait l'indol injecté sous la peau à des grenouilles d'hiver. Tout d'abord nous avions vu que dans la sécrétion urinaire de ces animaux :

1° Les chromogènes indoxylique et scatolique peuvent manquer totalement;

2° Le chromogène scatolique peut exister sans chromogène indoxylique;

3° Le chromogène scatolique peut exister avec des traces de chromogène indoxylique.

L'indol, injecté dans les sacs lymphatiques dorsaux, donne lieu à une abondante élimination de chromogène indoxylique : l'urine, traitée par l'isatine chlorhydrique, donne de l'indirubine qui précipite partiellement en flocons.

*Ablation du gros intestin.* — L'extirpation du gros intestin, et même de la totalité du tractus digestif, n'amène aucune modification dans la formation de l'indoxyle, chez des grenouilles qui reçoivent de l'indol dans les sacs dorsaux, après avoir subi l'une ou l'autre des opérations ci-dessus : leur urine donne toujours avec l'isatine de l'indirubine au point de précipiter partiellement.

Conclusion. — L'intestin n'a donc point de part ou qu'une part infime dans la formation du chromogène dérivé de l'indol.

*Ablation du foie.* — Par contre, si l'on injecte de l'indol à des grenouilles ayant subi l'ablation totale du foie, les urines ne donnent plus que des traces d'indirubine.

Conclusion. — Chez l'animal vivant, le foie a donc la plus grande part dans la transformation de l'indol en chromogène urinaire indoxylique.

Conséquences. — Cette donnée, que nous avons solidement établie, n'est pas sans importance pour la clinique humaine.

Gilbert et Weil, Gilbert et Castaigne, Rabaioli, Daremberg et Perroy considéraient l'indicanurie comme un symptôme d'insuffisance hépatique. D'après nos résultats physiologiques, l'exagération de l'indoxylurie ne peut signifier qu'un travail du foie, sur des quantités plus considérables d'indol fournies à la glande par la résorption intestinale.

Remarque. — Mentionnons qu'avant de nous adresser à la grenouille nous avions expérimenté l'indol sur d'autres animaux plus élevés en organisation.

Nous avions essayé l'extirpation du foie chez le canard, l'effet de la fistule d'Eck chez le chien, la dégénérescence phosphorée du foie chez le chien.

1° *Action de la bouillie de foie sur l'indol.* — A l'inverse de Herter, nous n'avons pas trouvé d'indoxyle conjugué dans le liquide.

2° *Circulation artificielle dans le foie resté en place.* — Nous n'avons pas pu saisir la production d'indoxyle conjugué chez trois chiens et attribuable à l'indol manipulé.

3° *Extirpation du foie chez le canard.* — Ces expériences, faites avec M. Tixier, ne nous ont pas fourni des survies suffisantes pour pouvoir juger de l'effet de l'administration d'indol.

4° *Effets des fistules d'Eck.* — Chez deux chiens porteurs de fistules d'Eck, nous n'avons pas eu de résultats concluants.

**Les organes formateurs des chromogènes urinaires. I. Expériences avec l'indol. Rôle du foie** (Mémoire). (En collaboration avec M. Cl. Gautier.)

*Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1907, n° 4, p. 593.

**Du rôle du foie dans la formation des chromogènes indoxyliques.** (En collaboration avec M. Cl. Gautier.)

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t, VI, p. 201.

**Recherche de l'indoxyle conjugué dans le sang.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1904, t. LXVI, p. 622.

**Recherches sur la présence de l'indol et du scatol dans le sang.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1904, t. LXVI, p. 624.

# VI. INDOL AU COURS DU JEUNE
# PRÉTENDUE ORIGINE ENDOGÈNE DE L'INDOL

La théorie de l'origine intestinale (autrement dite exogène) de l'indol est solidement établie sur une longue série de travaux concordants.

Il n'en est pas de même de l'hypothèse d'une origine endogène.

Position du problème avant nos travaux. — La digestion intracellulaire aboutit-elle, comme la digestion intestinale, à la production d'indol, partant à l'excrétion urinaire d'indoxyle?

Salkowski le pensait, n'ayant pas vu l'indican disparaître des urines pendant l'inanition. Senator trouva même une augmentation de l'indoxyle dans les états de consomption et d'inanition.

Müller constate une augmentation de l'indoxyle au cours du jeûne, chez le chat et le chien, et l'attribue à la continuation des processus indol-formateurs dans l'intestin.

Blumenthal et Rosenfeld ne trouvèrent point d'indol, dans le contenu intestinal du lapin au jeûne. Ils pensèrent avoir trouvé une base solide à l'affirmation d'une production cellulaire de l'indol, car le lapin au jeûne excrète abondamment de l'indoxyle, et ce dernier ne provenant pas de l'intestin, ne pouvait prendre naissance qu'au cours de la dégradation albuminoïde des tissus.

Ellinger contesta ces résultats, mais Rosenfeld les affirma à nouveau en opérant sur de nombreux lapins.

H. Labbé et Vitry prétendirent qu'il existait chez le chien au cours du jeûne une formation cellulaire de l'indol, mais ils négligèrent totalement d'examiner le contenu du gros intestin.

Données personnelles. — I. Nous avons montré que, pendant le régime lacté absolu, l'excrétion d'indican devenait nulle. Ce fait seul permet déjà d'admettre que, chez les animaux (hormis les suppurations) l'indol tire son origine de l'intestin.

II. Avec M. Cl. Gautier, nous avons montré que, aussi bien chez le chien que chez le lapin, au cours du jeûne prolongé même jusqu'à la mort, on trouve constamment de l'indol dans le contenu du gros intestin.

Avant de supposer une origine endogène à l'indol, et conséquemment à l'indoxyle urinaire au cours du jeûne, il y a donc lieu de considérer ici encore l'origine intestinale de cette substance. Il est d'ailleurs vraisemblable que c'est sous l'action de la flore bactérienne, modifiée par l'état de jeûne et de stase des résidus digestifs et des sécrétions intestinales diverses, que l'indol apparaît au cours du jeûne dans l'intestin d'animaux, qui dans certaines conditions alimentaires, n'en renferment pas dans cet organe.

Conclusions. — Il existe de l'indol dans le gros intestin du lapin au cours du jeûne.

Cet indol explique la présence de l'indican (indoxyle) dans l'urine.

Si on supprime la formation de l'indol intestinal, on ne trouve plus d'indoxyle. (Nous n'envisageons pas le cas des suppurations).

Faits confirmatifs. — Nos résultats, relatifs au jeûne du lapin, ont été confirmés par Denigès à la Société de Biologie (1908).

**Sur l'indoxyle urinaire du lapin soumis au jeûne.** (En collaboration avec M. C. Gautier.)

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1908, t. I, p. 713.

**Présence de l'indol dans le gros intestin au cours du jeûne chez le chien.** (En collaboration avec M. C. Gautier.)

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t II, p. 223.

**Sur l'origine de l'indoxyle urinaire chez le lapin soumis au jeûne.** (En collaboration avec M. C. Gautier.)

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t. II, p. 610.

# VII. TOXICITÉ DES CORPS DU GROUPE DE L'INDOL

Au cours de nos recherches sur l'indol nous avons nettement constaté, chez les animaux, que les fortes ingestions de ce corps provoquaient une abondante élimination de pigments bilirubiniques dans les excréments. Il était intéressant de rechercher si l'indol, ainsi que tous les autres composés de sa série, étaient des corps aussi toxiques qu'on l'admettait généralement.

Nous serons bref sur ce sujet, car nous avons signalé, au fur et à mesure de leur étude, les effets physiologiques observés avec ces corps.

Il était de notion courante que l'indol et le scatol, mis en liberté dans l'intestin, au cours des phénomènes digestifs, étaient des composés toxiques. Cependant, déjà en 1879, Baumann et Brieger avaient administré à un chien vigoureux de 24 kilogrammes, 18 grammes d'indol dans l'espace de cinq jours, puis Brieger, à un autre chien, 7 grammes de scatol en deux jours, sans qu'aucun de ces animaux ait été malade.

Recherches personnelles. — Nous avons apporté un grand nombre de faits nouveaux qui démontrent d'une façon absolue, que non seulement l'indol proprement dit et le scatol, mais aussi les autres composés de la même série, le méthylcétol, le diméthylindol, l'éthylindol, le triméthylindol etc... sont dépourvus de toxicité.

Nous avons opéré sur le lapin, la chèvre et le chien; c'est à ce dernier animal que se rapporte le plus grand nombre de nos expériences.

Les divers indols ont été administrés, au moyen de la sonde œsophagienne, à l'état dissous dans un peu d'alcool et d'huile. Il ne faut employer que peu de corps gras, si l'on ne tient pas à provoquer, peu de temps après l'ingestion, un vomissement, qui n'est vraiment imputable qu'à l'excès d'huile et nullement au composé indolique.

Résultats. — 1° *Dérivés non oxygénés.* — Nous avons montré par des expériences précédentes que l'indol et le scatol, administrés en quantités massives *per os* ou en injections sous-cutanées, n'étaient pas de grands toxiques.

Le *méthylcétol* donné à des chevreaux aux doses de 0 gr. 25 à 0 gr. 05 et à des chiens de 0 gr. 50 à 1 gramme ne s'est pas révélé toxique.

Le *diméthylindol* et le triméthylindol donnés en ingestion à des chiens aux doses de 0 gr. 50 à 2 gr. 25 n'ont pas provoqué de phénomènes d'intoxication.

2° *Dérivés oxygénés.* — *L'indoxyle* ne présente pas la toxicité qu'on pouvait lui supposer. Les effets sont différents suivant les modes d'administration choisis.

Si on l'injecte sous la peau du lapin à la dose de 0 gr. 50, la mort survient après vingt-quatre heures. Des lapins témoins qui reçoivent le produit par la bouche n'éprouvent aucun malaise.

Des chiens absorbant de 0 gr. 50 à 1 gramme par la bouche n'ont pas présenté de phénomènes toxiques.

*Acide indolcarbonique.* — Par la bouche, chez des chiens et des chevreaux à la dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 50, nous n'avons pas observé de phénomènes sérieux.

*Acide indoxylcarbonique.* — Donné sous la peau et par la bouche, le lapin et le chien supportent sans inconvénient des poids de 0 gr. 5 et 1 gramme.

*Remarque.* — Nous n'avons pas envisagé les effets chroniques que pourraient produire des doses faibles, mais fréquemment répétées.

Conclusion. — Il n'y a pas lieu d'attribuer à ces dérivés de l'indol une réelle toxicité.

**Recherches urologiques sur quelques composés du groupe de l'indol.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, t. LIX, p. 607.

**Du chromogène faisant suite à l'administration de scatol.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 27 juin 1904, p. 1725.

**Sur la prétendue toxicité des corps du groupe de l'indol.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 895.

**Sur le chromogène urinaire que produit l'administration de méthylcétol aux animaux.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, t. LIX, p. 607.

# VIII. SIGNIFICATION DE L'INDOXYLE URINAIRE

Nous résumerons dans ce chapitre les résultats de nos recherches, concernant la valeur qu'il faut attribuer à l'indoxyle de l'urine.

1° La présence constante des dérivés indoxyliques dans l'urine restreint singulièrement la valeur séméiologique, qu'on attribuait autrefois à l'indoxylurie. Seule, l'exagération de ce dernier symptôme, conduisant le plus généralement à l'indigurie, devrait avoir *a priori* quelque signification. Mais ce point est encore discutable; l'indigurie, sans déterminer de troubles appréciables, est assez fréquente à l'état normal chez le cheval et la chèvre, et elle a été observée chez des hommes en parfait état de santé.

2° Les faits expérimentaux que nous possédons nous autorisent à avancer que l'indoxyle urinaire n'a qu'une seule origine : l'indol mis en liberté dans l'intestin, par l'action de certaines bactéries sur des matières alimentaires azotées convenables.

3° L'hypothèse émise par Blumenthal (1902), Lewin (1902), Rosenfeld (1903), etc., selon laquelle l'indol pourrait provenir de la dislocation normale des matériaux protéiques des cellules vivantes est fort séduisante, et les raisons purement chimiques ne manquent pas pour lui donner de la consistance; mais les faits suivants choisis entre plusieurs ne paraissent l'appuyer nullement.

*a)* Dans les premières heures de la vie de l'enfant, durant la phase aseptique de l'intestin, on ne trouve pas d'indol dans ce dernier; il n'y a pas non plus d'indican dans l'urine.

*b)* Il est fréquent de noter chez le coq et le canard, nourris avec de l'avoine et du pain, c'est-à-dire avec une alimentation riche en hydrates de carbone et

dont les matières albuminoïdes ne sont cependant pas exclues, l'absence d'indol et d'indican dans les excréments urinaires. Il s'agit cependant là d'oiseaux, animaux à sang chaud qui, à défaut d'indol pouvant provenir du gluten du pain ou des substances azotées du grain d'avoine, auraient dû en tirer de toutes les cellules de leur organisme.

*c)* On peut faire des observations du même ordre avec la grenouille, animal à sang froid, chez laquelle les transformations subies par l'indol semblent identiques à celles qui se passent chez les mammifères.

*d)* Le chien, soumis uniquement au régime lacté, n'a ni indol dans ses fèces, ni indican dans ses urines.

L'aspect de ces résultats va se modifier dans les conditions suivantes :

Au coq, au canard, à la grenouille, au chien, dont nous venons de parler, il suffit de donner de la viande pour voir réapparaître ou augmenter considérablement l'indol des excréments et l'indican des urines. La viande offre aux *coli*, qui végétaient péniblement jusqu'alors, un milieu de culture favorable. Ils se mettent à pousser vigoureusement et à produire de l'indol aux dépens du nouvel aliment.

La notion d'*aliment convenable* a une importance presque aussi grande que celle de la qualité de la flore intestinale.

La viande chez l'homme et les carnivores, comme les matières albuminoïdes du fourrage chez les herbivores, non seulement apportent dans l'intestin les molécules capables de donner de l'indol au cours des processus putréfactifs auxquels celles-ci vont être soumises, mais elles créent des conditions de milieu qui favorisent le développement des *coli*.

Chez l'enfant, l'intestin s'infecte rapidement, la phase aseptique étant de courte durée. Toutefois, lorsque les digestions sont régulières, l'indol est toujours des plus rares et peut même faire défaut. La fermentation du lactose donne naissance à des produits qui préservent la caséine de la putréfaction (Winternitz).

Mais l'indol devient plus abondant lors de troubles intestinaux, dans lesquels dominent les phénomènes putréfactifs; en effet, si dans les conditions normales la caséine du lait est attaquée énergiquement par les sucs digestifs et n'offre ultérieurement aux *coli* présents, que des résidus dont ils sont incapables de tirer de l'indol, il n'en est plus ainsi lors du moindre trouble sérieux, qui inverse la qualité de la flore et donne la prédominance aux *coli* qui deviennent alors très nombreux ; la caséine devient alors la proie de ces derniers; elle se putréfie, le travail régulier des sucs digestifs est entravé.

La question de savoir s'il y a peu ou pas d'indican dans les urines au cours du jeûne n'a, selon nous, qu'une importance très secondaire. L'indican du jeûne

est toujours dû à l'indol qui se fait dans l'intestin. L'indol est formé ici aux dépens :

1° de produits de desquamation de la muqueuse;

2° de matières albuminoïdes du sang, qui se déversent dans la lumière du canal intestinal.

La signification de l'indoxyle urinaire est donc univoque. Le parallélisme des fluctuations, urinaires en ce qui concerne l'indoxyle, intestinales en ce qui touche à l'indol, est nettement marqué.

L'indoxyle urinaire est, en quelque sorte, la forme extérieure, visible et mesurable de l'indol produit par les putréfactions, qui se développent dans l'intestin (lorsque chez les individus considérés il n'y a pas ailleurs de phénomènes bactériens).

**La signification de l'indoxyle urinaire.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 539.

**Sur les chromogènes urinaires du groupe de l'indol. Des injections sous-cutanées d'indol** (1er Mémoire).

*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1904, p. 20.

**Recherches biochimiques sur l'indol et l'acide glycuronique.**

*Thèse de doctorat ès Sciences physiques* (Sorbonne, 1908).

---

# IX. RECHERCHES AVEC L'ACIDE ORTHO-NITRO-PHÉNYLPROPRIOLIQUE ESSAI DE NEUTRALISATION INTRAORGANIQUE

Lors d'administration d'acide ortho-nitrophénylpropiolique

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}AzO^2\\ C\equiv C-CO^2H\end{array}\right.$$

on observe des intoxications graves, généralement suivies de mort.

Faits acquis avant les nôtres. — Ehrlich, puis Hoppe-Seyler avaient établi d'une façon certaine quelques points, touchant à l'expérimentation de ce corps. Nos recherchee les confirment. Mais si elles n'avaient eu que ce but, elles eussent été parfaitement inutiles.

Administré aux animaux soit par la bouche, soit en injections sous-cutanées, soit en injections intraveineuses, cet acide se révèle comme étant très toxique. Il se transforme en sulfoconjugué de l'indoxyle qu'on retrouve dans l'urine.

Le mécanisme de l'intoxication n'est pas connu.

Notre idée directrice. — Notre idée était de rechercher si les phénomènes toxiques graves, observés à la suite de l'absorption de cet acide, pouvaient être dus au manque de soufre, nécessaire pour conjuguer l'indoxyle formé dans la décomposition de l'acide. Aussi avions-nous pensé mettre à la disposition de l'organisme le soufre qui serait venu à lui manquer pour répondre aux besoins de la conjugaison.

Expériences personnelles. — Nous exposerons très simplement nos expérience, puis nous en discuterons la signification. Nons avons opéré sur des cbiens, des ânes, des lapins.

1° Cet acide se révèle comme une substance très toxique. Sa toxicité présente de grandes différences, suivant le mode d'absorption. *Per os*, les animaux résistent relativement mieux. Les herbivores sont moins sensibles que les carnivores.

En injections sous-cutanées ou intraveineuses tous les animaux meurent rapidement avec albuminurie, glucosurie, hématurie, anurie.

2° L'acide ne passe pas en nature dans les urines, lorsqu'il est absorbé par la bouche ; on l'y rencontre, s'il a été injecté dans la peau ou dans les veines.

3° La débâcle urinaire d'indoxyle conjugué se manifeste dans les premières heures après l'administration. Les rendements en indican sont mauvais.

## ESSAIS DE NEUTRALISATION DU POUVOIR TOXIQUE

Nous ne nous sommes pas arrêté un seul instant à la pensée d'avoir recours aux sulfates alcalins pour fournir à l'organisme le soufre qui pouvait lui faire défaut. En effet, le soufre sous la forme saturée d'acide sulfurique ne saurait répondre au but poursuivi ; c'est pourquoi nous nous sommes adressé aux hyposulfites d'une part, aux pyrosulfates d'autre part.

1° Avec les hyposulfites alcalins. — Dans les hyposulfites, il y a un atome de soufre lié, en quelque sorte, lâchement au reste de la molécule, et on pouvait croire *a priori*, que cet atome serait capable de jouer un rôle efficace dans une conjugaison ultérieure ; il n'en a rien été. Un chien qui avait reçu de l'hyposulfite de sodium, en même temps que l'acide, est mort tout aussi vite que si on ne lui en avait pas injecté, et nous avons retrouvé dans la première urine émise, à côté d'acide ortho-nitrophénylpropiolique libre, de l'hyposulfite en abondance ; traitée par HCl, cette urine se trouble très vite, laisse déposer du soufre blanc et dégager de l'anhydride sulfureux.

2° Avec les pyrosulfates alcalins. — Avec le pyrosulfate de potassium, nous avons eu le même insuccès ; si, dans un cas, l'animal traité est mort plus tardivement, c'est que l'administration de l'acide ortho-nitrophénylpropiolique avait été faite par la bouche.

Remarque. — L'hyposulfite de sodium qui neutralise si nettement l'action des nitriles, ainsi qu'il résulte des remarquables travaux d'Heymans, a été employé dans le même but par un grand nombre d'expérimentateurs, non plus à l'égard de composés bien définis, mais vis-à-vis de toxines microbiennes : diphtérique,

tétanique, etc. Cette dernière utilisation ne nous paraît pas rationnelle pour une sérieuse raison : c'est que, si l'on ne connaît rien de la constitution chimique du principe actif des toxines diphtérique, tétanique, etc., à plus forte raison doit-on rester dans l'ignorance du sens même du mécanisme de la neutralisation de l'action toxique de ces dernières substances. Or, ce n'était pas le cas avec les nitriles dont Heymans s'était servi ; leur constitution chimique était connue et on savait que l'hyposulfite de sodium, en cédant du soufre à ces composés, transformait leur groupement nitrile toxique — C ≡ Az, en un groupement sulfocyanate — S — C ≡ Az non toxique, qu'on retrouvait dans l'urine.

L'hyposulfite de sodium ayant échoué entre nos mains, pour neutraliser l'action toxique de l'acide ortho-nitrophénylpropiolique, et la conjugaison recherchée n'étant pas survenue, nous nous sommes alors retourné du côté du pyrosulfate de potassium ; on sait, en effet, que les éthers des phénols sont obtenus par l'action des pyrosulfates sur les phénols, en milieu alcalin. Nous avons montré plus haut que nos essais n'avaient également pas réussi dans cette direction.

Conclusion. — *Les composés minéraux du soufre ne jouent aucun rôle dans la formation des composés sulfoconjugués. Il y a lieu de croire que la sulfoconjugaison réclame de l'acide sulfurique, pour ainsi dire à l'état naissant, provenant de soufre organique et non de soufre minéral.*

**Recherches expérimentales sur les chromogènes urinaires du groupe indolique. — Expériences avec l'acide ortho-nitrophénylpropiolique** (2e Mémoire). (En collaboration avec M. Porcher.)

*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1905, fasc. 3, p. 447-454.

---

# X. RECHERCHE DE L'ACÉTONE, DE L'HYDROGÈNE SULFURÉ ET DE L'ACIDE ACÉTIQUE

Nous avons réuni dans ce chapitre quelques recherches de détail relatives aux modifications à apporter dans la caractérisation précise de ces corps. Il s'agit surtout d'un travail de critique, où nous insistons sur l'avantage qu'il y a d'employer en chimie physiologique les réactions donnant lieu à la production de corps définis (indigo, hydrazone) au lieu des réactions de pure coloration (création de Legal, par exemple).

## A. CARACTÉRISATION DE L'ACÉTONE

Raisons physiques. — Le point d'ébullition relativement bas de ce corps permet de l'obtenir par une ou deux distillations de l'urine, sous un faible volume.

Nous recommandons de toujours opérer sur le distillat.

Raisons chimiques. — Le distillat sépare l'acétone des autres principes de l'urine, qui gêneraient la sensibilité de ses réactions.

Nous estimons que la réaction de Legal (nitroprussiate) n'est pas *spécifique*, qu'elle est insuffisante pour affirmer la présence de l'acétone. Nous visons surtout le cas où le taux de ce dernier est faible.

Avantages. — 1° La réaction à l'ortho-nitrobenzaldéhyde donnée par Baeyer fournit *une coloration* bleue, due à la formation d'un corps bien défini, qui est l'indigotine. C'est cette réaction que nous recommandons.

2° La réaction au moyen de la para-nitrophénylhydrazine donne un précipité jaune, mais celui-ci est moins objectif et doit être examiné au microscope.

3° Nous avons appliqué cette réaction à la recherche de l'acide acétique

dans les tissus. Après distillation du liquide acidifié par $SO^4H^2$ et neutralisation par la baryte, puis évaporation et calcination, nous obtenons et nous caractérisons l'acétone formé.

## B. CARACTÉRISATION DE L'HYDROGÈNE SULFURÉ DANS L'URINE

I. — Lorsqu'on distille lentement de l'urine normale de chien ou d'homme, soumis au régime carné, ou encore de l'urine de cheval après acidulation par l'acide sulfurique, ou mieux par l'acide oxalique, les premiers distillats contiennent de l'acétone, *s'il y en a*, et donnent la réaction de Legal.

II. — Si on poursuit la distillation lentement, on voit la réaction de Legal réapparaître à un moment donné et s'accentuer au fur et à mesure que l'urine se concentre.

Dans ces conditions, il ne saurait s'agir d'acétone, à moins d'admettre une dissociation lente, s'accroissant avec la concentration.

III. — Ce n'est pas de l'acétone, car le distillat ne donne rien avec l'orthonitrobenzaldéhyde, ni avec la para-nitrophénylhydrazine.

Le corps qui apparaît dans le distillat et décelé par la réaction de Legal, est de l'*hydrogène sulfuré*. Ce dernier est caractérisé par la formation de bleu-thionine.

Le distillat acidulé par HCl est additionné d'un cristal de para-phénylènediamine. On mélange, puis on verse goutte à goutte une solution diluée de perchlorure de fer. Il apparaît immédiatement une teinte violette.

Il ne s'agit pas ici d'une réaction de « pure coloration », car nous connaissons le corps qui se forme et nous savons le caractériser.

La matière colorante est soluble dans l'alcool amylique et possède un spectre net.

Cette réaction est extrêmement sensible et avait été vue par Müller en 1887.

La distillation des urines donne également du mercaptan, qui réagit aussi avec la para-phénylènediamine, et fournit une matière colorante rouge moins soluble dans l'alcool amylique que la thionine.

De ces faits, il résulte que $H^2S$ et le mercaptan n'existent pas dans l'urine à l'état de liberté.

On les décèle d'autant mieux que l'urine se concentre davantage.

L'acide sulfurique ou l'acide oxalique ne paraît pas influer sur leur production. $H^2S$ et le mercaptan doivent provenir de la décomposition lente, au cours de la distillation des urines, de certains composés non encore définis.

On ne les rencontre pas dans la distillation de l'urine du chien soumis au régime exclusif des hydrates de carbone.

**Production d'hydrogène sulfuré lors de la distillation de l'urine. Sa caractérisation.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus à la Société de Biologie*, 1910, t. I, p. 27.

**A propos de la recherche de l'acétone dans l'urine.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus à la Société de Biologie*, 1909, t. I, p. 790.

**Sur la caractérisation de l'acétone.** (En collaboration avec M. Porcher.)

*Comptes rendus à la Société de Biologie*, 1907, t. II, p. 652.

---

# XI. DU TRAITEMENT DES ARTHRITES SUPPURÉES TRAUMATIQUES DU GENOU SANS LÉSIONS OSSEUSES, PAR L'ARTHROSTOMIE

Thèse pour le doctorat en Médecine, Lyon 1915.

---

Durant notre séjour à l'Hôtel-Dieu, comme chef de laboratoire de clinique chirurgicale, nous avons pris, dès le début de la guerre, une part active à la pratique des opérations.

Cette thèse fut le corollaire d'une suite d'observations qui nous avaient frappé, et ayant trait à l'incoagulabilité du sang dans certaines arthrites hémorragiques du genou.

La fréquence des affections traumatiques de cette articulation, leur gravité, nous donnèrent l'idée d'en suivre les modalités et d'en parfaire, si possible, la thérapeutique.

Introduction. — La guerre a montré que la pratique habituelle de la conservation par les résections dans les arthrites suppurées, donnait d'excellents résultats lorsqu'il s'agissait des articulations de l'épaule, du poignet, de la cheville et du pied, mais que malheureusement, il n'en était pas de même pour l'articulation du genou (surtout que les blessés nous arrivaient plusieurs jours après le traumatisme).

La haute gravité des plaies pénétrantes de cette articulation a toujours frappé les auteurs qui ont écrit sur la chirurgie. Toujours et partout, c'est le genou qui inquiète les chirurgiens (Hartmann, Chaput, Quénu). Aussi a-t-on toujours recherché les meilleurs moyens pour préserver le membre de l'amputation.

Dans ces dernières années, en chirurgie gynécologique aussi bien qu'en chirurgie intestinale, l'opérateur s'est toujours appliqué à rechercher les procédés lui permettant d'isoler le champ opératoire septique, grâce à la séreuse péritonéale, des organes voisins ; c'est la péritonisation.

C'est guidé par ces mêmes principes, que nous nous sommes demandé si, dans l'arthrotomie du genou, il ne serait pas possible d'isoler le foyer articulaire des tissus voisins, afin d'empêcher la diffusion de la suppuration ayant pour point de départ la jointure. C'est ainsi qu'est née l'*arthrostomie*.

Faits personnels. — I. Les observations que nous avons réunies dans ce travail ont trait à des arthrites suppurées du genou, avec lésions osseuses plus ou moins graves, afin de montrer combien, dans ces cas, on est désarmé (1914) et qu'on a souvent comme recours ultime l'amputation du membre.

II. Après un parallèle entre la résection et l'arthrostomie dans le cas des arthrites avec lésions osseuses, nous exposons le manuel opératoire de l'*arthrostomie*. C'est une arthrotomie dans laquelle les lèvres cutanées des incisions sont suturées à la synoviale épaissie par un surjet.

III. Les avantages de ce nouveau procédé sont les suivants :

1° Etalement en surface des incisions ;

2° Drainage parfait ;

3° Empêchement de la formation de fusées et des décollements subséquents;

4° Hémostase parfaite.

Conclusions de ce travail. — 1° Les arthrites suppurées du genou consécutives aux blessures de guerre présentent encore, à l'heure actuelle (1915), une gravité toute particulière ;

2° La résection qui constitue, pour les autres articulations, un moyen merveilleux de drainage permettant la conservation à outrance, donne le plus souvent de mauvais résultats quand il s'agit du genou ;

3° C'est l'arthrotomie simple qui constitue la véritable méthode de drainage, en conservant au maximum la vie du malade et la fonction ;

4° Tous les procédés susceptibles d'améliorer l'arthrotomie doivent être recherchés ; c'est dans cet ordre d'idées que nous préconisons l'*arthrostomie* du genou ;

5° L'arthrostomie consiste essentiellement, après avoir pratiqué les incisions classiques de l'arthrotomie, à suturer directement le synoviale aux lèvres cutanées des incisions ;

6° Les avantages de ce procédé sont : l'hémostase parfaite et immédiate ; l'étalement de la synoviale suppurante ; l'impossibilité au pus de fuser ultérieurement dans les interstices musculaires voisins et dans le tissu cellulaire ;

7° L'arthrostomie sera combinée avec l'élévation permanente du membre à 45 degrés et on s'astreindra à ne faire que des pansements très rares.

Elle donnera d'excellents résultats dans les cas d'arthrites suppurées ouvertes, sans complications osseuses, mais elle sera souvent insuffisante quand il existera des lésions sérieuses du squelette et devra alors céder le pas à l'amputation.

# XII. COMPAS LOCALISATEUR POUR LA RECHERCHE DES PROJECTILES

Les nombreux projectiles que nous avons eu l'occasion de rechercher chez les blessés dès le début de la guerre, nous ont incité à construire un appareil localisateur simple et pratique.

Le modèle auquel nous nous sommes arrêté en 1915 est commode, peu coûteux et d'une compréhension facile, surtout pour les chirurgiens qui seraient peu familiarisés avec les constructions géométriques dans l'espace.

Dans ce qui va suivre, nous établirons d'abord le principe de la méthode, puis nous en dégagerons la technique.

*Principe de la méthode.* — Il consiste à localiser le projectile M et deux points de repère cutanés A et B, dans un seul et même plan, qui sera le plan vertical, passant par l'ampoule S. Pour cela, on fait passer le plan vertical de l'ampoule dans ses deux positions successives S et S' (car il faudra une épreuve double), par les deux index métalliques A et B placés à la surface du corps du blessé. Puisque ce plan vertical passe par le corps étranger M, les index cutanés A et B se trouvent nécessairement sur une droite passant par le point R où la verticale du projectile rencontre la peau, autrement dit les trois points A, B et R sont sur une même ligne. En R on peut mettre un index de centrage en plomb.

Ensuite, on rabat ce plan de 90 degrés autour de sa trace horizontale, prise comme charnière, et l'on relève sur une feuille de papier les trois points A, B et M.

Technique. — Nous montrerons d'abord comment on obtient l'épreuve radiographique, puis comment on construit l'épure simple qui nous amènera à décrire le compas.

1° *Obtention de la radiographie.* — Une radiographie simple ou un essai radioscopique nous a montré qu'il existe un projectile M **caché**, ainsi que la région cutanée approximative R où il se projette. On indique cet endroit au

moyen du crayon de nitrate puis, de part et d'autre de ce point, sur une droite passant par ce point, on place deux index cutanés en plomb A et B, qu'on fixe au moyen de fines bandelettes de leucoplaste. La position des index est rendue indélébile par des points de tatouage à l'encre de Chine.

Le malade est alors placé et immobilisé sur la plaque photographique HH'.

Supposons, pour fixer les idées, qu'on ait disposé l'ampoule C à une

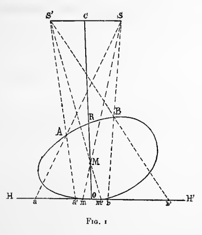



Fig. 1

hauteur CO de la plaque égale à 60 centimètres et qu'on la centre sur le corps étranger M. Par des déplacements du support ampullaire on arrive aisément à faire coïncider le plan vertical, avec la ligne des index A et B. Ce plan passe en même temps par un point du corps étranger (cela revient à couper le corps par une section trasnversale). Ceci fait, on effectue le déplacement de l'ampoule à droite et à gauche de cette position de centrage C et à des distances égales à 3 centimètres.

Lorsque l'ampoule sera en S, elle donnera des trois points M, A et B les trois images *a*, *b*, *m* (projetées vers la gauche); de la même façon, lorsqu'elle sera en S' elle donnera de ces trois mêmes points les images *a'*, *b'* et *m'* (projetées vers la droite). L'épreuve obtenue sur *papier* est à double contour, mais les détails radiographiques n'offrent généralement pas d'intérêt pour la localisation. Voilà l'image que nous fournit le radiographe.

Remarquons — et ceci présente une importance capitale — que les six images obtenues *a*, *a'*, *b*, *b'*, *m*, *m'* sont situées sur une même ligne droite qui est la trace horizontale HH' du plan vertical considéré.

2° *Relèvement des points (exécution de l'épure).* — Au moyen de cette radiographie il est aisé de reconstruire, avec précision, sur une feuille de papier, les trois points de l'espace A, B et M.

On détermine les milieux des six images et au moyen d'une bandelette de papier, on reporte les six points obtenus sur une ligne horizontale HH' tracée au bas d'une grande *feuille de papier*, puis par le milieu O de *mm'* (puisque nous avons centré sur le corps étranger), on élève une droite O C perpendiculaire

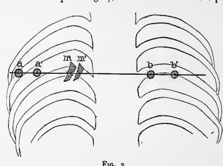



Fig. 2

à HH' et de longueur O C = 60 centimètres, puis de part et d'autre de C, sur une ligne parallèle à HH' on portera SC = S'C = 3 centimètres (qui représentent la course de l'ampoule dans ses deux déplacements).

Nous savons que *a*, *b*, *m* sont les images de A, B et M fournies par l'ampoule, lorsqu'elle se trouve en S : de même que *a'*, *b'*, *m'* sont les images fournies par S'. En joignant S *a*, puis S' *a'* au moyen d'une règle plate, on a à l'intersection de ces deux droites un point A, qui représente fidèlement la position occupée dans l'espace, par l'index A situé sur la peau du malade. En joignant S *b*, puis S' *b'* on obtiendra le deuxième repère B et enfin S *m*, puis S' *m'* donneront la position du projectile M.

Nous avons relevé ainsi sur le papier la situation des trois points qui se trouvaient dans le plan vertical considéré. Deux de ceux-ci A et B sont extérieurs au corps, ils sont abordables; quant à ce troisième, il est caché à l'intérieur du corps. C'est afin de localiser ce troisième point, qui représente le corps

étranger, que nous nous servons d'un compas aussi simpls que pratiqus. Remarquons que dans cette construction nous avons rétabli, par une voie inverse, rétrograde, ce qu'avait fait le radiographe pour obtenir son épreuve.

Tout revient en somme à construire un triangls, dont ls plan est vertical et dont on connaît deux sommets, A et B, et les coodonnées du troisième M.

3° *Description du compas.* — Il se compose de quatre pièces en acier, à savoir :

1° Une règle horizontale R.

2° Deux branches verticales P et P' supportées par des blocs d'acier. Le bloc commandant la branchs P est soudé à la règle horizontale ; tandis que celui qui commande la branchs P' est mobile le long de la règle R. Ces dsux branches sont destinées à être appliquées par leurs pointes sur les tatouages de la peau A st B.

3° Un équipage mobile, formé par un gros bloc d'acier V, se déplaçant à frottement doux le long de la règle et servant de support à une longue aiguille cannelée ainsi qu'à un petit secteur. La vis de pression V sert de tourillon à cette aiguille et lui permet des mouvements de rotation et de glissement. Le petit secteur permet de bloquer l'aiguille dans la direction voulue au moyen ds la vis Z. Enfin un curseur L limite le glissement de l'aiguille.

Les quatre pièces constituantes sont situées dans un seul plan, l'appareil est donc plat; chaque fois qu'on s'en servira dans une opération, il faudra le disposer verticalement.

4° Utilisation du compas. — Nous étudierons d'abord son réglage, puis son application sur le corps du blessé *avant* et *pendant* la recherche.

a) *Réglage.* — On applique à plat le compas sur le dsssin. On amène la pointe de la branche P à coïncider avec le point A de l'épure, puis par déplacement de l'autre branche, on amène la pointe ds P' sur B de l'épure. On n'a pas à se soucier de leurs hauteurs, par rapport à la règle horizontale. Ceci fait, on déplace le bloc du secteur de façon à faire passsr l'aiguille par le point M et par ls point de la peau, où doit se faire l'incision. L'aiguille étant mobile dans tous les sens, pourra toujours passer par ces deux points. La pointe étant en M, on fixs l'aiguille dans cette position au moyen des vis de serrage V et Z, et l'on amène le curseur L contre le secteur.

L'appareil est réglé pour la recherche; il est alors passé au bain d'huile.

b) *Application du compas sur le corps.* — On desserre la vis V et l'on élève l'aiguille. On place les pointes P en A (sur la peau), P' sn B (sur la peau), st on dispose le compas de telle sorte que son plan soit vertical. Il faudra toujours avoir soin de placer sur la peau la pointe P en A et P' en B st ns pas faire l'invsrse. Dans la rscherchs, on se souviendra que la branche fixe

correspond, par exemple, au point de repère situé sur telle saillie osseuse, sur telle ligne.

En faisant progresser l'aiguille vers le bas, on tombe sur le point de la peau

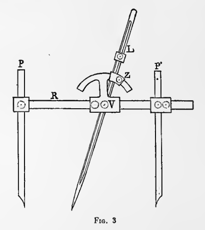



Fig. 3

où doit se faire l'incision, la direction est donnée par l'aiguille et la distance du projectile à la peau, par la longueur comprise entre le secteur et le curseur L.

Observations. — Au moyen de ce petit appareil, nous avons extrait avec succès des projectiles dans les régions les plus diverses, sauf cependant dans le cerveau. M. le Dr Tixier en a enlevé une quarantaine et M. le Dr Delore une cinquantaine.

Beaucoup de ces projectiles, extraits par nous, avaient déjà été l'objet de recherches antérieures infructueuses. La voie d'intervention étant minutieusement choisie, on arrive à coup sûr à enlever l'éclat ou la balle.

Avantages de ce procédé. — Ce sont :

1° La modicité du prix de revient de l'appareil, qui nous coûte 25 francs environ;

2° Il est peu embarrassant; ses faibles dimensions font qu'il peut être stérilisé entièrement dans l'huile bouillante;

3° Il ne porte pas de graduation; son fonctionnement se comprend aisément, même par les personnes peu familiarisées avec les constructions géométriques. La localisation, en effet, se fait ici dans un seul plan de l'espace, alors que les appareils communément utilisés envisagent toujours la considération de deux de ces plans, ce qui conduit à des constructions compliquées.

Pour des régions présentant, au point de vue de la voie d'intervention, certaines difficultés (bassin, épaule, colonne vertébrale), une bonne radiographie à double contour nous permettra souvent, par des constructions analogues aux précédentes, de relever sur le graphique des points importants. Ce seront, par exemple, des arêtes vives (ilium, omoplate), des bords cylindres (os des membres), et l'on jugera approximativement, si l'éclat est en avant ou en arrière de l'os, puis on choisira la meilleure voie d'intervention.

Il reste bien entendu que, dans toutes ces localisations, le doigt du chirurgien est un guide précieux pour la recherche, et la sensibilité tactile doit être considérée comme un facteur de tout premier ordre.

Objections. — On n'arrive pas toujours du premier coup, à faire passer le plan vertical des index A et B par le projectile M; dans ce cas, les images *m* et *m'* sont légèrement en dehors de la ligne HH'.

On fait une seconde épreuve radiographique, après avoir déplacé la ligne des repères AB d'une longueur égale à la distance de la projection du corps étranger à la ligne AB.

Si le projectile se trouvait dans une région peu accessible à la pointe du compas, par exemple près du bord externe du thorax, on prendrait les deux points d'appui A et B en dedans par rapport au projectile, et l'on disposerait l'aiguille en dehors des branches, ce qui est toujours facile au moyen du bloc mobile.

Maintenant, si les images du projectile se projetaient au-dessous d'une saillie osseuse, par exemple sous le pubis, on déplacerait l'ampoule dans le sens longitudinal, de façon à pouvoir donner à l'aiguille l'inclinaison voulue, afin d'atteindre le corps étranger sans être obligé de trépaner l'os.

**Sur un compas très simple pour la recherche des projectiles.**

*Lyon médical*, n° 1, janvier 1916, p. 1.

# XIII. DIVERS

Nous mentionnons sous ce titre, et dans le seul dessein d'être complet, quelques recherches faites sur des sujets isolés.

## A. FERMENTS SOLUBLES DANS LE TESTICULE ECTOPIQUE

Nous avons mis en évidence dans cet organe, riche en cellules interstitielles, la présence de deux ferments solubles, une amylase et une lipase :

1° L'amylase hydrolyse l'empois d'amidon, mais n'agit ni sur le lactose, le saccharose, l'amygdaline;

2° Le lipase saponifie les graisses neutres (beurre), ainsi que le salol.

Dans les testicules de fœtus (taureau, verrat, chien), au moment où la glande interstitielle existe seule, on retrouve des ferments analogues.

Réflexions. — Ne serait-ce point sous l'influence de cette lipase testiculaire, que prendraient naissance des acides gras, de nature spéciale, donnant aux animaux mâles leur odeur caractéristique?

**Les ferments solubles de la glande interstitielle du testicule.**

*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, t. I, p. 653-654.

## B. RECHERCHES SUR LA PRÉSENCE DU SANG DANS LES STRONGLES DU CHEVAL

Nous avons montré en 1914, avec M. Cuillé, de l'Ecole vétérinaire de Tououse, la présence du sang dans le tube digestif des strongles, de l'intestin du cheval. Ces vers provoquent chez ce dernier une cachexie grave.

Certains auteurs admettaient que cette anémie était le fait d'une absorption de sang par les strongles, autrement dit une véritable saignée.

D'autres affirmaient que les vers ne jouaient qu'un rôle purement mécanique, et que les lésions produites par l'implantation servaient simplement de portes d'entrée aux agents infectieux.

La matière colorante obtenue par broiement des strongles, centrifugation, a été mise en évidence par les moyens chimiques associés à la spectroscopie.

Elle s'est révélée comme étant de l'oxyhémoglobine *(Rapport de la Commission d'études de la Région lyonnaise).*

## C. RECHERCHES SUR LA RÉACTION D'ABDERHALDEN CHEZ LES JUMENTS EN ÉTAT DE GESTATION

Ce travail, qui devait présenter un puissant intérêt pour les éleveurs, avait été entrepris au mois de mai 1914, avec la collaboration de M. Panisset, de l'Ecole nationale Vétérinaire de Lyon, à la demande d'un groupe d'éleveurs de la Bresse.

Ces recherches n'ont pu être terminées du fait de la guerre ; elles s'étendaient sur une soixantaine de juments qui avaient été saillies un, deux, trois mois avant les prises de sang que nous avons pratiquées. Les résultats partiels, que nous avons obtenus au laboratoire, n'ont pu être vérifiés chez les animaux expérimentés.

Nous comptons achever ce travail dès que l'occasion nous le permettra.

---

# TABLE DES MATIÈRES

Lyon. — Imprimerie A. Rey, 4, rue Gentil. — 78018